

 DEPARTMENT OF SURGERY FACULTY OF MEDICINE RAMATHIBODI HOSPITAL	คู่มือแนะนำการวิจัยสำหรับแพทย์ประจำบ้านศัลยศาสตร์ (Introduction to Surgical Research Manual)	M-WI-DS-101/02
---	---	-----------------------

Rama-Surgery

Introduction to Surgical Research

“แนะนำการวิจัยสำหรับแพทย์ประจำบ้านศัลยศาสตร์”



25-29 October 2021

Department of Surgery
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital
Mahidol University

เอกสารประกอบการอบรม
“การแนะนำการวิจัยสำหรับแพทย์ประจำบ้านศัลยศาสตร์”

Introduction to Surgical Research

วันจันทร์ที่ ๒๕-วันศุกร์ที่ ๒๙ ตุลาคม ๒๕๖๔

ณ ห้องคอมพิวเตอร์ ๓๑๗ และ ๓๑๘/๓๑๙/๓๒๓ และห้อง ๕๑๘

ชั้น ๓ และชั้น ๕ อาคารเรียนและปฏิบัติการรวมด้านการแพทย์และโรงเรียนพยาบาลรามาธิบดี

ส่วนที่	หน้า
๑. รายชื่อแพทย์ประจำบ้านที่เข้ารับการอบรมปีการศึกษา ๒๕๖๔	๑
๒. ตารางการอบรมปีการศึกษา ๒๕๖๔	๓
๓. แบบเสนอโครงการวิจัย	๓-๑
เอกสารชี้แจงข้อมูลและขอความยินยอมฯ	๓-๔
ประวัติผู้วิจัย	๓-๘
๔. ตัวอย่างแบบเสนอโครงการวิจัย	๔-๑
ตัวอย่างประวัติผู้วิจัย	๔-๓๓
ตัวอย่างเอกสารชี้แจงข้อมูลและขอความยินยอมฯ	๔-๓๔
ตัวอย่างแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย	๔-๔๑
๕. ตัวอย่างการนำเสนอ Research Proposal	๕-๑
๖. ข้อเสนอแนะการพิจารณา	๖-๑

รายชื่อนายแพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ ๑ ภาควิชาศัลยศาสตร์ที่เข้ารับการอบรม ปีการศึกษา ๒๕๖๔

สาขาศัลยศาสตร์ทั่วไป

นายแพทย์สหัสรัฐ	ปองมงคล
นายแพทย์ภัทรพล	โชติสันต์
นายแพทย์ธีรภัทร	ศรีนา
นายแพทย์ปฐมพงศ์	จิตเลิศ
นายแพทย์ฐากรณ์	กงเพชร
นายแพทย์นันทนาท	ฟองสุภา
แพทย์หญิงพิมพ์ชนก	รุ่งวรโคกิต
แพทย์หญิงพัชราภรณ์	เสริมสาสน์รัตน์
แพทย์หญิงปาณิสรา	ศรีสุวรรณนิเวศ
นายแพทย์พัฒนภักดิ์	รักขอบ
นายแพทย์ณัฐคมน์	แก้วเกตุรา
แพทย์หญิงอรณิชา	มากเกษม

สาขาศัลยศาสตร์ระบบปัสสาวะ

นายแพทย์ธนากร	ปัทมาวไล
แพทย์หญิงอรณิชา	เพราะสุนทร
นายแพทย์ธรรพล	เศรษฐวงศ์
นายแพทย์วรารกร	จิระจันทร์
นายแพทย์กัญจน์	ปัญญาพินิจนุกร

สาขากุมารศัลยศาสตร์

แพทย์หญิงภาวิดา	ธรรมโสภิต
แพทย์หญิงวรัญญา	วรรณธนาเลิศ

สาขาประสาทศัลยศาสตร์

แพทย์หญิงสิริภา	บำรุงเทียน
นายแพทย์พงศกร	นภาพรภักดิ์
นายแพทย์วิษณุพล	พิทักษ์สินพานิชย์

รายชื่อนายแพทย์ประจำบ้านปีที่ ๒ สาขาศัลยศาสตร์ตกแต่ง

แพทย์หญิงชวีศา	มาลีวรรณ
นายแพทย์ธนภัทร	ศรีสุวัฒน์
แพทย์หญิงอมลีน	ภมระราภา
แพทย์หญิงเพ็ญศิริ	แสนสามารถ

รายชื่อแพทย์ประจำบ้านต่อยอดขึ้นปีที่ ๑

อนุสาขาศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยา

แพทย์หญิงภัทรา	ทาสี
นายแพทย์ศิวรักษ์	ต้นดินราวัฒน์

อนุสาขาศัลยศาสตร์เต้านมและต่อมไร้ท่อ

แพทย์หญิงเปี่ยมรัตน์	จิระไพศาลพงศ์
แพทย์หญิงลักขณา	อติเรกลาภวงศ์
แพทย์หญิงมนัญญา	ภัทรวิดากร

อนุสาขาศัลยศาสตร์ผ่าตัดผ่านการส่องกล้องศัลยศาสตร์ทั่วไป

นายแพทย์พิเชษฐ์	วัฒนปรีชานนท์
แพทย์หญิงสิตานัน	แสงศรี

อนุสาขาศัลยศาสตร์ตับ ตับอ่อน และทางเดินน้ำดี

แพทย์หญิงวรินทร์ทิพย์	ธงชัย
-----------------------	-------

อนุสาขาศัลยศาสตร์กระดูกสันหลังครบวงจร

แพทย์หญิงจิตติกานต์	วังอากาศกุล
---------------------	-------------

การอบรม

“การแนะนำการวิจัยสำหรับแพทย์ประจำบ้านศัลยศาสตร์”

Introduction to Surgical Research

วันจันทร์ที่ ๒๕-วันศุกร์ที่ ๒๙ ตุลาคม ๒๕๖๔

ณ ห้องคอมพิวเตอร์ ๓๐๓ และ ๓๐๔/๓๐๕/๓๐๖ และห้อง ๕๐๘

ชั้น ๓ อาคารเรียนและปฏิบัติการรวมด้านการแพทย์และโรงเรียนพยาบาลรามาธิบดี

วันจันทร์ ที่ ๒๕ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๖๔ (R 317, 323)

- ๐๙.๐๐ – ๑๐.๓๐ น. เรื่องเล่าจากงานวิจัย ๑ What is basic research ? “การวิจัยพื้นฐาน คืออะไร?”
โดย ศ.นพ.ดร.นพ.สมพล เพิ่มพงศ์โกศล
- ๑๐.๓๐ – ๑๐.๔๕ น. กระบวนการขอจริยธรรมการวิจัยในคน
โดย คุณสุไรดี อีซอ
- ๑๐.๔๕ – ๑๒.๐๐ น. EndNote 9 + Workshop
โดย คุณทิมพร เหลืองวัฒนวิไล

วันอังคาร ที่ ๒๖ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๖๔ (R 317, 318)

- ๐๙.๐๐ – ๑๐.๐๐ น. เรื่องเล่าจากงานวิจัย ๒ “ยาของศัลยแพทย์”
โดย รศ.นพ.ประกาศิต จิรปภา
- ๑๐.๐๐ – ๑๐.๔๕ น. กระบวนการขอความยินยอมในการทำวิจัย
โดย คุณกรนก สมบูรณ์พันธ์
- ๑๐.๔๕ – ๑๑.๓๐ น. Data Management
โดย คุณปัทมาเวีย ช้อยเครือ
- ๑๑.๓๐ – ๑๒.๐๐ น. การขอใช้บริการและการเข้าใช้งาน Redcap
โดย คุณญาดา เพ็งสะและ

วันพุธ ที่ ๒๗ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๖๔ (R 317, 318)

- ๐๙.๐๐ – ๑๐.๐๐ น. เรื่องเล่าจากงานวิจัย ๓ “Digitalization in Surgery”
โดย รศ.นพ.ดร.นพ.สรยุทธ ชำนาญเวช
- ๑๐.๐๐ – ๑๑.๓๐ น. - Basic statistical analysis for clinical research
- Sample size estimation
โดย อ.ดร.ณภัช โพธิ์พรหม

วันพฤหัสบดี ที่ ๒๘ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๖๔ (R 317, 319)

- ๐๙.๐๐ – ๐๙.๓๐ น. Introduction to Research “การทำงานวิจัยสำหรับแพทย์ประจำบ้านศัลยศาสตร์”
โดย รศ.นพ.ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย
- ๐๙.๓๐ – ๑๒.๐๐ น. ฝึกปฏิบัติ โดย ทีมวิจัยฯ

วันศุกร์ ที่ ๒๙ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๖๔ (R 317, 518)

- ๐๙.๐๐ – ๐๙.๓๐ น. แหล่งสนับสนุนงานวิจัยในรามาธิบดี
โดย คุณวิจิตรา มาแดง
- ๐๙.๓๐ – ๑๐.๐๐ น. การขอข้อมูลเวชสถิติเพื่อการวิจัย
โดย คุณศิริพิมพ์ ยางงาม
- ๑๐.๐๐ – ๑๐.๓๐ น. ปัญหาการดำเนินการวิจัยภายในและภายนอกคณะฯ
โดย คุณนิภาพรรณ ชูหนู
- ๑๐.๓๐ – ๑๒.๐๐ น. Randomized controlled trials (RCT)
โดย อ.ดร.ณภัช โพธิ์พรหม

ส่วนที่ ๓

แบบเสนอโครงการวิจัย

(เอกสารที่ส่งเพื่อขอรับการพิจารณาฯ ให้ใส่เลขหน้าทุกหน้าเพื่อความสะดวกในการพิจารณาในวันประชุม)

1



แบบเสนอโครงการวิจัยเพื่อรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล (ฉบับเต็ม)

2. ชื่อโครงการ (ไทย)
(อังกฤษ).....
3. ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัย(ไทย).....
(อังกฤษ).....
คุณวุฒิ.....สถานที่ทำงาน.....
สถานที่ที่สามารถติดต่อได้.....โทรศัพท์.....มือถือ.....
4. ชื่อผู้ร่วมการวิจัย (ไทย).....
(อังกฤษ).....
คุณวุฒิ.....สถานที่ทำงาน.....
สถานที่ที่สามารถติดต่อได้.....โทรศัพท์.....มือถือ.....
5. ระบุชื่อแพทย์/ผู้ที่จะดูแลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย(ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย)และติดต่อได้ 24 ชั่วโมง อย่างน้อย 2 คน
ชื่อ.....นามสกุล.....
ที่อยู่(ที่ทำงาน).....โทรศัพท์.....มือถือ.....
ที่อยู่(บ้าน).....โทรศัพท์.....มือถือ.....
6. หลักการและเหตุผล ใส่ reference แบบ in-text-citation (แบบเลขยกกำลัง)
.....
.....
7. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย.....
.....
.....
8. วิธีวิจัยและแบบแผนการวิจัย ตารางการทำวิจัย
.....
.....

(เอกสารที่ส่งเพื่อขอรับการพิจารณา ให้ใส่เลขหน้าทุกหน้าเพื่อความสะดวกในการพิจารณาในวันประชุม)

2

9. Protocol Flow Chart

.....
.....

10. ระบุจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย (Subject) ที่จะศึกษา พร้อมทั้งเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก

.....
.....

11. ระยะเวลาในการศึกษา(ต้องเริ่มหลังจากได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนแล้ว)

.....
.....

12. ความเสี่ยงหรือความไม่สบายที่คาดว่าจะเกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมการวิจัย

.....
.....

13. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

.....
.....

14. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

.....
.....

15. ค่าชดเชยแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย(ตามความจำเป็นและเหมาะสม) ในกรณีที่เกิดอันตรายหรือผลอันไม่พึงประสงค์
ต่อผู้เข้าร่วมการวิจัยนี้ อาสาสมัครจะได้รับการดูแลรักษาโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายอย่างใดบ้าง

.....
.....

16. ระบุแหล่งทุนสนับสนุน ในกรณีที่ได้รับทุนสนับสนุนจากภาคเอกชนให้แจกแจงรายละเอียดของงบประมาณ และ
ใส่ชื่อผู้ประสานงานของผู้ให้ทุน พร้อมเบอร์โทรศัพท์ที่สามารถติดต่อได้

.....
.....

(เอกสารที่ส่งเพื่อขอรับการพิจารณาฯ ให้ใส่เลขหน้าทุกหน้าเพื่อความสะดวกในการพิจารณาในวันประชุม)

3

17. เอกสารชี้แจงข้อมูลและคำแนะนำแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ(Patient/Participant Information Sheet)

18. หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ(Informed Consent Form)

19. หลักฐานหรือข้อมูลอ้างอิง

20. ลายเซ็นหัวหน้าโครงการวิจัย

ลงชื่อ.....หัวหน้าโครงการ
(.....)
วันที่.....

21. ลายเซ็นอาจารย์ที่ปรึกษา (ในกรณีเป็นโครงการของแพทย์ประจำบ้าน หรือ แพทย์ผู้ช่วยอาจารย์ หรือ นักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษาของคณะฯ)

ลงชื่อ.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(.....)
วันที่.....

22. ประวัติโดยย่อของหัวหน้าโครงการ

23. ใบรับรองการอบรม GCP, ใบรับรองการอบรม CITI Program, ใบรับรองการอบรม NIDA Clinical Trials Network หรือใบรับรองที่เกี่ยวข้องกับการอบรมด้านจริยธรรมการวิจัยในคน (แนบอย่างใดอย่างหนึ่ง)

24. Case record form (ถ้ามี)

25. แบบสอบถาม (ถ้ามี)

26. เอกสารอื่นๆ (ถ้ามี)



เอกสารข้อมูลและขอความยินยอมสำหรับการวิจัยทางคลินิก

ชื่อโครงการวิจัย : [ระบุชื่อโครงการวิจัย]

ผู้วิจัยหลัก : [ระบุชื่อผู้วิจัยหลักในสถาบัน]

สังกัด : [ระบุชื่อสังกัดของผู้วิจัยหลัก]

แหล่งทุนวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย : [ระบุชื่อแหล่งทุนวิจัยหรือผู้สนับสนุนการวิจัย]

บทนำส่วนต้นสรุปสาระหลักของโครงการวิจัย

[นำเสนอข้อมูลที่สำคัญเกี่ยวกับโครงการวิจัยทางคลินิกอย่างกระชับและตรงประเด็น (concise and focused) โดยประกอบด้วยสาระหลัก ดังนี้ (1) ชื่อความที่ระบุว่าเป็นโครงการวิจัย และการเข้าร่วมการวิจัยนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ (2) วัตถุประสงค์การวิจัย ระยะเวลาที่คาดการณ์ว่าจะศึกษาในผู้เข้าร่วมการวิจัยแบบไปข้างหน้า ขั้นตอนการวิจัยและการปฏิบัติตัวระหว่างอยู่ในการวิจัย (3) ความเสี่ยงหรือความไม่สะดวกสบายจากการเข้าร่วมการวิจัย ที่คาดว่าจะพบได้บ่อยและสำคัญ (4) ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการเข้าร่วมการวิจัย และ (5) ทางเลือกอื่นในกรณีที่ไม่มีเข้าร่วมการวิจัย]

ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัย

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัย โปรดใช้เวลาในการอ่านเอกสารฉบับนี้ ซึ่งจะช่วยให้ท่านรับทราบสิ่งต่างๆ ที่ท่านจะมีส่วนร่วมในการวิจัยนี้ การตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยนี้ขึ้นอยู่กับความสมัครใจของท่าน หากท่านไม่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัย จะไม่มีผลใดๆ ต่อการดูแลรักษาหรือสิทธิที่ท่านพึงมี

การเข้าร่วมการวิจัยนี้ขึ้นอยู่กับความสมัครใจ

- ท่านสามารถตัดสินใจได้อย่างอิสระว่าจะเข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมการวิจัยนี้
- ท่านสามารถปรึกษาครอบครัวหรือแพทย์ผู้รักษาก่อนตัดสินใจ และสามารถซักถามข้อสงสัยเกี่ยวกับโครงการวิจัยได้ ซึ่งผู้วิจัยจะอธิบายเพิ่มเติมแก่ท่านและตอบข้อซักถามจนท่านเข้าใจ
- หากท่านสมัครใจเข้าร่วมการวิจัยนี้แล้ว ท่านยังคงสามารถถอนตัวออกจากการวิจัยได้ทุกเมื่อ

[สรุปเหตุผลและความสำคัญของการวิจัย รวมถึงข้อมูลของยาวิจัยหรือการจัดการระหว่างการวิจัยโดยสังเขป]

การวิจัยนี้จะคัดเลือก [ระบุคุณสมบัติของผู้ที่จะสามารถเข้าร่วมการวิจัย] เข้าร่วมการวิจัยจำนวน [ระบุจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย]

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ [ชี้แจงวัตถุประสงค์หลักของการวิจัยด้วยภาษาที่เข้าใจได้ง่าย สอดคล้องกับที่ระบุในข้อเสนอโครงการวิจัย]

รูปแบบการวิจัย

[แสดงรูปแบบการวิจัย โดยอาจใช้แผนภาพ แผนภูมิ หรือตาราง นอกเหนือจากข้อความตามปกติ]

ขั้นตอนการวิจัย

[แสดงขั้นตอนการวิจัยโดยสังเขป ได้แก่ การปฏิบัติตัวระหว่างอยู่ในการวิจัย ข้อมูลที่จำเพาะและสำคัญในส่วนที่เกี่ยวข้องรวมระยะเวลาที่เข้าร่วม และจำนวนครั้งที่นัด]

ผู้วิจัยได้สรุปความเสี่ยงและประโยชน์จากการเข้าร่วมการวิจัยไว้ ดังนี้

ความเสี่ยงและความไม่สะดวกสบายจากการเข้าร่วมการวิจัย

[ชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สะดวกสบายที่คาดว่าจะเกิดขึ้น]

ประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย

[ชี้แจงถึงประโยชน์ทางตรงและทางอ้อมที่คาดว่าจะเกิดขึ้น]

ทั้งนี้ หากท่านไม่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัยนี้ ท่านยังคงมีทางเลือกอื่นในการดูแลรักษา ดังนี้

ทางเลือกอื่นในกรณีที่ท่านไม่เข้าร่วมการวิจัย

[ให้รายละเอียดของทางเลือกอื่นที่มีในการดูแลรักษา พร้อมชี้แจงถึงข้อดีข้อเสียที่สำคัญโดยสังเขป และแนะนำให้ปรึกษาแพทย์ผู้ดูแลรักษาถึงแนวทางที่เหมาะสม]

ผู้วิจัยสรุปแนวทางการปฏิบัติหรือการดูแลสถานการณ์ต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยไว้ ดังนี้

สถานการณ์ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย

สถานการณ์	แนวทางการปฏิบัติ
■ หากท่านถอนตัวระหว่างการวิจัย	[อธิบายแนวทางการจัดการเมื่อผู้เข้าร่วมการวิจัยขอถอนตัวออกจากการวิจัย]
■ หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย หรือความปลอดภัยของท่าน	ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบโดยเร็ว และท่านสามารถตัดสินใจได้ว่า ท่านจะร่วมอยู่ในการวิจัยนี้ต่อหรือไม่
■ [ชี้แจงเกณฑ์การยุติการเข้าร่วมการวิจัย]	[ชี้แจงแนวทางการจัดการเหตุการณ์นั้น]

หลังจากเสร็จสิ้นการวิจัย [ชี้แจงถึงประโยชน์หรือสิ่งที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจได้รับหลังเสร็จสิ้นการวิจัย] [ชี้แจงถึงการแจ้งผลลัพธ์หรือผลการวิจัยให้ทราบหลังได้ข้อสรุปผลการวิจัย ตามความเหมาะสมของลักษณะการวิจัย]

ข้อมูลของท่านที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้จะถูกเก็บเป็นความลับ ตามมาตรฐานจริยธรรมการวิจัยในคนระดับสากล และพระราชบัญญัติคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ. 2562 การเผยแพร่ผลการวิจัยในการประชุมวิชาการหรือในวารสารวิชาการ จะไม่มีข้อมูลที่จะระบุตัวตนหรือเชื่อมโยงถึงตัวท่านได้ หากข้อมูลบางส่วนจะมีการนำไปลงในระบบฐานข้อมูลที่วารสารวิชาการกำหนด เพื่อแบ่งปันให้นักวิจัยอื่นได้ทราบ ข้อมูลเหล่านี้จะอยู่ในรูปแบบที่ไม่สามารถระบุตัวตนหรือเชื่อมโยงถึงตัวท่านได้ อย่างไรก็ตาม อาจมีบุคคลบางกลุ่มที่ขอเข้าถึงข้อมูลส่วนบุคคลของท่านได้ ได้แก่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ผู้ประสานงานวิจัย ผู้กำกับดูแลการวิจัย และเจ้าหน้าที่จากสถาบันหรือองค์กรของรัฐที่มีหน้าที่ตรวจสอบ เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลและขั้นตอนการวิจัย

[ชี้แจงเรื่องการจัดการข้อมูลและตัวอย่างชีวภาพของผู้เข้าร่วมการวิจัยหลังเสร็จสิ้นการวิจัย]

[ชี้แจงค่าตอบแทน ค่าเดินทาง หรือค่าเสียเวลาในการเข้าร่วมการวิจัย]

[ชี้แจงค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยต้องรับผิดชอบ]

กรณีที่ท่านเกิดผลข้างเคียงหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการเข้าร่วมการวิจัยนี้ [ชี้แจงแนวทางการดูแลรักษา และการจ่ายค่าชดเชยกรณีที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับผลกระทบอันเนื่องมาจากการวิจัย]

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัยหรือความปลอดภัยระหว่างเข้าร่วมการวิจัย ท่านสามารถสอบถามผู้วิจัยได้โดยตรง หรือติดต่อได้ที่ [ระบุข้อมูลติดต่อหน่วยงานที่รับผิดชอบ เช่น ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล]

บุคคลที่ท่านสามารถติดต่อเพื่อสอบถามรายละเอียดเพิ่มเติม แจ้งผลข้างเคียงหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์(24 ชั่วโมง)

1. [ระบุชื่อผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัย และหมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ]
2. [ระบุชื่อผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัย และหมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ]

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับสิทธิของท่าน ท่านสามารถติดต่อสอบถามได้ที่

หน่วยจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานวิจัย วิชาการและนวัตกรรม

อาคารวิจัยและสวัสดิการ ชั้น 3 คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี โทรศัพท์ 02-2011544

เพื่อให้มั่นใจว่า สิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของท่าน ได้รับความคุ้มครอง ตามมาตรฐานจริยธรรมการวิจัยในคนระดับสากล



หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า _____ ตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยเรื่อง [ระบุชื่อโครงการวิจัย]
ซึ่งข้าพเจ้าได้รับข้อมูลและคำอธิบายเกี่ยวกับการวิจัยนี้แล้ว และได้มีโอกาสซักถามและได้รับคำตอบเป็นที่พอใจแล้ว โดย
ข้าพเจ้ามีเวลาเพียงพอในการอ่านและทำความเข้าใจข้อมูลในเอกสารให้ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างถี่ถ้วน และ
ได้รับเวลาเพียงพอในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมการวิจัยนี้

ข้าพเจ้ารับทราบว่า ข้าพเจ้าสามารถปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัยนี้ได้โดยอิสระ และระหว่างการเข้าร่วมการวิจัย
ข้าพเจ้ายังสามารถถอนตัวออกจากการศึกษาได้ทุกเมื่อ โดยไม่ส่งผลกระทบต่อการศึกษา หรือสิทธิที่ข้าพเจ้าพึงมี

โดยการลงนามนี้ ข้าพเจ้าไม่ได้สละสิทธิใดๆที่ข้าพเจ้าพึงมีตามกฎหมาย และหลังจากลงนามแล้ว ข้าพเจ้า
จะได้รับเอกสารข้อมูลและขอความยินยอมไว้จำนวน 1 ชุด

ลายมือชื่อผู้เข้าร่วมการวิจัย _____ วัน-เดือน-ปี _____
(_____)

.....(กรณีและผู้เข้าร่วมการวิจัยอ่านหนังสือไม่ออกแต่ฟังเข้าใจ).....

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในเอกสารข้อมูลและขอความยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟัง
จนเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้าจึงลงนามหรือพิมพ์ลายนิ้วมือของข้าพเจ้าในหนังสือนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม/พิมพ์ลายนิ้วมือผู้เข้าร่วมการวิจัย _____ วัน-เดือน-ปี _____
(_____)

ลายมือชื่อผู้ขอความยินยอม _____ วัน-เดือน-ปี _____
(_____)

คำรับรองของพยานผู้ไม่มีส่วนได้เสียกับการวิจัย

ข้าพเจ้าได้อยู่ร่วมในกระบวนการขอความยินยอมและยืนยันว่า ผู้ขอความยินยอมได้อ่าน/อธิบายเอกสารข้อมูล
ให้แก่ _____ ซึ่งผู้ไม่มีส่วนได้เสียมีโอกาสซักถามข้อสงสัยต่างๆ และได้ให้ความ
ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยอิสระ หลังจากได้รับทราบข้อมูลที่มีอยู่ตรงตามที่ปรากฏในเอกสารนี้แล้ว

ลายมือชื่อพยาน _____ วัน-เดือน-ปี _____
(_____)

ประวัติส่วนตัวและผลงานทางวิชาการ

ของ นาย ก้อน บวมดี

.....

1. ประวัติส่วนตัว

1.1 วัน เดือน ปี เกิด 1 เมษายน 2530

1.2 อายุ 27 ปี

1.3 การศึกษาระดับอุดมศึกษา

คุณวุฒิ	ปี พ.ศ.	ชื่อสถานศึกษา และประเทศ
1.3.1 Master of Science (Hemorrhoidology)	2556	University of Lohit,
1.3.2 แพทยศาสตรบัณฑิต	2553	คณะแพทยศาสตร์ ประเทศไทย

2. ประวัติทำงาน

2.1. แพทย์ใช้ทุน (พศ. 2553 - 2554) รพ.ชัยยัณยรัฐ จังหวัด ประเทศไทย

2.2. Research Fellow & Masters' Degree Student (2011 – 2013) University of Lohit,

2.3. แพทย์ประจำโรงพยาบาลตึกศักดิ์เมฆมอเรียล (พศ. 2556-2557)

3. ตำแหน่งในปัจจุบัน

3.1 แพทย์ประจำบ้านปีที่ 1 ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ.รามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
โทร 098 7654321

3.2 กรรมการ, สมาคมโรคหลอดเลือดส่วนปลายทวารแห่งประเทศไทย (2555 - ปัจจุบัน)

3.3 คณะบรรณาธิการ, Thai Journal of Hemorrhoidology and Proctalgia (2556 - ปัจจุบัน)

4. งานวิชาการที่ตีพิมพ์เผยแพร่ แล้ว

4.1 บทความวิจัย

1. Buamdee G. Association between hemorrhoids and residency training: an observational study. Thai J Hemorrhoids Proctalgia 2013;3:5-324.

4.2 บทความในตำรา และหนังสือ

1. ก้อน บวมดี. ภาวะอุดตันของลำไส้จากริดสีดวงทวารปลิ้น. ใน : ก้อนบวม ยิ่งกว่า, บรรณาธิการ. ตำราศัลยศาสตร์หลอดเลือดเบาและทวารหนัก เล่ม 25. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เรือนกระจก, 2556 ; หน้า 12 – 2309.

ส่วนที่ ๔

ตัวอย่างแบบเสนอโครงการวิจัย

การศึกษา

สุ่มเปรียบเทียบการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ให้ครบถ้วน
กับการไม่ผ่าตัดเพิ่ม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น
ที่มีมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล

A randomized controlled trial comparing completion axillary lymph
node dissection with no further surgery in early breast cancer
patients with sentinel lymph node metastasis

TBS-R1

สมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย

2558

Version 2.3

แบบเสนอโครงการวิจัยเพื่อรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) การศึกษาสุ่มเปรียบเทียบการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ให้ครบถ้วน กับการไม่ผ่าตัดเพิ่ม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มีมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล

ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) A randomized controlled trial comparing completion axillary lymph node dissection with no further surgery in early breast cancer patients with sentinel lymph nodes metastasis

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัย นพ. ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย

ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ สาขาศัลยศาสตร์เต้านมและต่อมไร้ท่อ

สถานที่ทำงาน ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

โทรศัพท์ 08x-xxx-xxxx (มือถือ) 02-2011315, 02-2011527 (ที่ทำงาน)

E-mail panuwat.ler@mahidol.ac.th

ชื่อแพทย์ผู้ที่จะดูแลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (อาสาสมัครวิจัย) และติดต่อได้ 24 ชั่วโมง

นพ. ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี

โทรศัพท์ (มือถือ) 08x-xxx-xxxx โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-2011315, 02-2011527

นพ. ประกาศิต จิรปภา

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี

โทรศัพท์ (มือถือ) 08x-xxx-xxxx โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-2011315, 02-2011527

การศึกษาสุ่มเปรียบเทียบการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ให้ครบถ้วน กับการไม่ผ่าตัดเพิ่ม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มีมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล

(A randomized controlled trial comparing completion axillary lymph node dissection with no further surgery in early breast cancer patients with sentinel lymph nodes metastasis)

1. หลักการและเหตุผล

การพบเซลล์มะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ถือเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญ แต่การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองดังกล่าวออกจนหมด กลับมีผลกระทบไม่มากหรืออาจมีเพียงผลกระทบระยะยาวต่อการอยู่รอดของผู้ป่วย¹⁻⁵ การศึกษาของคณะวิจัยนำโดย ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เบอร์นาร์ต ฟิเชอร์^{1,6-9} ได้เปลี่ยนกรอบความคิดเดิม ที่ว่า การกระจายของโรคมะเร็งเต้านมนั้น มีขั้นตอนชัดเจน เริ่มจากเซลล์มะเร็งในเต้านม ตามด้วยการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง (regional lymph nodes) แล้วจึงแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย (distant metastasis) เกิดเป็นกรอบความคิดใหม่ว่า มะเร็งเต้านม อาจแพร่กระจายไปทั่วร่างกายได้ทุกเมื่อ โดยไม่จำเป็นต้องผ่านต่อมน้ำเหลืองก่อน กระบวนการค้นคว้าของการรักษามะเร็งเต้านม จึงเปลี่ยนไปอย่างสิ้นเชิง โดยเชื่อว่ามะเร็งเต้านมเป็นโรคของร่างกายทั้งระบบ (systemic disease)⁸⁻¹⁰ มากกว่าจะเป็นโรคของเต้านมเพียงอย่างเดียว

ถึงแม้ในปัจจุบัน จากการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งเต้านม (breast cancer screening) จะพบโรคที่ยังไม่กระจายไปทั่วตัวได้มากยิ่งขึ้น เป็นโรคในระยะต้น (early stage cancer) อย่างแท้จริง⁹⁻¹² ทำให้การรักษาเฉพาะที่ (locoregional treatment)^{10,13-15} เช่นการผ่าตัดเต้านมออกบางส่วน (partial mastectomy) อาจเพียงพอสำหรับการควบคุมโรค^{14,15} แต่ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมส่วนมากยังต้องได้รับการรักษาที่ครอบคลุมทั่วร่างกาย (systemic treatment)^{9,15} เช่น ยาเคมีบำบัด หรือยาทางระบบอินโดรีนหรือยาอื่นๆ เพื่อป้องกันหรือชะลอการปรากฏซ้ำของโรคไม่ว่าจะเกิดที่เต้านมและบริเวณผ่าตัด หรือที่อวัยวะอื่นๆ ทั่วร่างกาย นอกจากนี้ ในโรคมะเร็งเต้านมในระยะต้น ก็พบการแพร่กระจายของโรคร่วมด้วยได้ถึงแม้จะมีโอกาสน้อย^{5,9,15} และการทำนายหรือพยากรณ์การแพร่กระจายของโรค ก็ยังไม่แม่นยำเท่าที่ควร¹⁶⁻¹⁸

ด้วยเหตุผลเหล่านี้ ทำให้เกิดคำถามว่าการผ่าตัดเต้านมและอวัยวะใกล้เคียงอย่างกว้างขวาง หรืออย่างถอนรากถอนโคนนั้น ได้ประโยชน์น้อยเพียงใดในแง่ผลการรักษา^{8,19,20} เพราะการผ่าตัดอาจกำจัดโรคที่เกิดที่บริเวณเต้านมได้ แต่ไม่สามารถรักษารอยโรคที่อวัยวะอื่นๆ ที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือที่ไม่สามารถตรวจพบได้ หรือที่กระจายไปอย่างกว้างขวางแล้ว และการผ่าตัดดังกล่าวย่อมมีความรุนแรงมากเกินไปสำหรับมะเร็งระยะต้นที่มีขนาดเล็ก และจำกัดอยู่เฉพาะบางบริเวณของเนื้อเต้านม คำถามนี้ ถือเป็นการท้าทายหลักการรักษามะเร็งเต้านมในยุคก่อนกระบวนการค้นคว้าของฟิเชอร์ เป็นอย่างยิ่ง (อาจเรียกยุคก่อนกระบวนการค้นคว้าของฟิเชอร์ ว่ายุคของกระบวนการค้นคว้าของฮัลสเต็ด (Halsted))^{9,10} ที่วิธีการหลักของโรคมะเร็งเต้านมเกือบทุกระยะ คือการผ่าตัด

ในยุคกระบวนการค้นคว้าของฮัลสเต็ด การรักษามะเร็งเต้านมที่ยังไม่ปรากฏอาการของโรคที่แพร่กระจายแล้ว ประกอบด้วยการผ่าตัดเต้านมออกหมด การตัดกล้ามเนื้อ pectoralis major และ pectoralis minor ออกหมด การเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมดทั้งสามระดับ²¹ (ในผู้ป่วยบางรายจะได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองใต้กระดูกหน้าอก และบริเวณเหนือกระดูกไหปลาร้าออกไปด้วย)²⁰ รวมถึงเส้นประสาทในบริเวณรักแร้ยกเว้นเส้นประสาท long thoracic เรียกว่าการผ่าตัดเต้านมชนิดถอนรากถอนโคน (radical mastectomy) ทั้งนี้การผ่าตัดดังกล่าวย่อมมีรากฐานมาจากความเชื่อว่ามีมะเร็งเต้านมมีการแพร่กระจายอย่างเป็นขั้นตอน ดังที่กล่าวถึงแล้ว ดังนั้นการกำจัดโรค (ที่ยังไม่พบการแพร่กระจายทั่วร่างกาย) อย่างถาวรย่อมหมายถึงการผ่าตัดเอาเต้านม กล้ามเนื้อและต่อมน้ำเหลืองในบริเวณใกล้เคียงออกทั้งหมด²⁰⁻²²

ถึงแม้ว่าการผ่าตัดมะเร็งเต้านมเริ่มเปลี่ยนแปลงหรือถูกดัดแปลงไป จนมีความรุนแรงและลุกล้ำน้อยลงตั้งแต่ก่อนสิ้นสุดกระบวนการทศวรรษของแอสเตด (ยกตัวอย่างเช่น การผ่าตัดวิธี modified radical mastectomy ที่อนุรักษ์กล้ามเนื้อ pectoralis major จนถึง การดัดแปลงต่อมา ที่อนุรักษ์กล้ามเนื้อ pectoralis minor ร่วมด้วย รวมถึงการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เพียงสองระดับ เป็นต้น)^[19,20,22] แต่การศึกษาของทั้งศาสตราจารย์ฟิเชอร์ และศาสตราจารย์ อุมแบร์โต แวโรเนลิ และคณะ ถือได้ว่าเป็นจุดเปลี่ยนแปลงครั้งสำคัญยิ่ง เพราะได้แสดงให้เห็นประจักษ์ด้วยวิธีศึกษาที่มีความเที่ยงสูง (กล่าวคือ เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ หรือ randomized controlled trial)^[1,6,7,23-26] ว่าไม่เพียงแต่ radical mastectomy จะเป็นการผ่าตัดที่ลุกล้ำมากเกินไปเท่านั้น แม้กระทั่งการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกก็มีผลกระทบไม่มากนักต่อการรอดชีวิตจากมะเร็ง

ในระยะเวลา 40 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาจำนวนมาก สนับสนุนกระบวนการทศวรรษของฟิเชอร์^[26-30] กล่าวคือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมนั้น มีโอกาสอยู่รอดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในระยะเวลาดังกล่าว โดยสาเหตุมิใช่เพราะการผ่าตัดที่มีความรุนแรงมากขึ้นหรือน้อยลง แต่เป็นเพราะการพัฒนาการรักษาะเร็งทั่วร่างกาย (systemic cancer therapy) ไม่ว่าจะเป็นยาประเภทเคมีบำบัด (chemotherapy)^[31,32] ยารักษาพุ่งเป้า (targeted therapy)^[33-35] หรือการรักษาทางระบบอินโดคริน (endocrine therapy)^[31,36-38] โดยเฉพาะยาประเภทหลังนั้น ส่งผลกระทบต่อวิธีรักษาะเร็งเต้านมอย่างยิ่งยวด ที่เป็นเช่นนี้ ส่วนหนึ่งเพราะยารักษาในกลุ่มฮอร์โมนได้เข้ามาทดแทนการผ่าตัดรังไข่ ต่อมหมวกไต และต่อมใต้สมอง (pituitary gland) ซึ่งเป็นการรักษาทางระบบอินโดครินด้วยวิธีผ่าตัดที่นำมาใช้มากขึ้นในปลายยุคของกระบวนการทศวรรษของแอสเตด^[21,39]

การผ่าตัดที่มีความลุกล้ำหรือรุนแรงมาก จึงเสื่อมความนิยมลง วิธีผ่าตัดใหม่ๆ ที่คิดค้นขึ้นในเวลาต่อมา มักมีความรุนแรงลดลง หรือนั่นความสวยงามมากยิ่งขึ้น เช่นการผ่าตัดสงวนเต้านม (breast conserving surgery) ได้เริ่มเข้ามาทดแทนการตัดเต้านมออกหมด^[19,22,23-30] ในช่วงเวลาเดียวกัน วิธีคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมก็มีความไวและมีประสิทธิภาพสูงขึ้น ทั้งสตรีทั่วโลกก็มีการตื่นตัวเรื่องมะเร็งเต้านม ทำให้แพทย์สามารถตรวจพบโรคตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม อันจะมีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองน้อยลง การรักษาที่รักแร้จึงเข้าสู่ยุคการผ่าตัดที่มีความรุนแรงลดลงด้วย กล่าวคือ ได้เข้าสู่ยุคของการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (sentinel lymph node)

ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลเป็นต่อมน้ำเหลืองรอบอวัยวะ (regional lymph nodes) ชุดแรกที่มะเร็งแพร่กระจายไปถึง โดยอ้างทฤษฎีการแพร่กระจายตามลำดับชั้นต่อมน้ำเหลือง (hierarchical lymphatic spread) ซึ่งได้รับการพิสูจน์และมีข้อมูลสนับสนุนมากมาย^[40-41] (อันจะต่างจากสมมติฐานที่ว่าด้วยการกระจายของมะเร็งเป็นขั้นตอนในร่างกาย) ทั้งในโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งผิวหนัง และมะเร็งระบบทางเดินอาหาร^[42] หลักการคือ หากพบการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมชุดดังกล่าว ย่อมมีโอกาสที่มะเร็งจะกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองชุดอื่นๆ ได้ (ที่อยู่ในลำดับถัดไป) ดังนั้นในกรณีเช่นนี้ ควรที่จะเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมด แต่ถ้าไม่พบมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล โอกาสที่จะพบมะเร็งในต่อมอื่นๆ ย่อมมีน้อย (โดยทั่วไปมักไม่เกินร้อยละ 10)^[43,44] ในกรณีนี้ จึงไม่มีความจำเป็นต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เพิ่มอีก

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล จะลดอัตราการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมด (complete axillary lymph node dissection, ALND) ได้พอสมควร อันจะลดความรุนแรงของการผ่าตัด และลดภาวะแทรกซ้อนจากการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ เช่น ภาวะบวมน้ำเหลือง (lymphedema)^[45,46] ของแขนข้างที่ได้รับการผ่าตัดซึ่งมักแก้ไขไม่ได้ อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล จะเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (early breast cancer; ระยะที่ 1 และ 2 ตามระบบ American Joint Committee on Cancer, AJCC ปี ค.ศ. 2010)^[47] เท่านั้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่แพทย์ผู้ตรวจคลำต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ไม่ได้แต่แรก (ดูรูปที่ 1 ของโครงการวิจัย)

จากข้อมูลของรพ.รามาธิบดี จะพบผู้ป่วยมะเร็งระยะต้น ได้ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการผ่าตัด และในผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งระยะต้นที่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ประมาณร้อยละ 70 จะไม่พบมะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองดังกล่าว ดังนั้น การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล จะลดอัตราการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

ออกหมดได้ถึงร้อยละ 49 อันจะลดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านม และประหยัดค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ได้มากพอสมควร

ในการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล อาจพบมะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในลำดับถัดไป โดยไม่พบมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองได้ถึงร้อยละ 10 ดังที่กล่าวไปแล้ว อาจเรียกว่าเกิด “ผลลบลง” จากการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (false negative sentinel lymph node examination result) ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลแต่ไม่พบมะเร็งจะยังมีมะเร็งค้างอยู่ในระบบต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ได้มากถึงร้อยละ 10 โดยไม่สามารถทราบได้ว่าจะเป็นผู้ใด คำถามจึงมีว่าผู้ป่วยที่บังเกิดผลลบลงจะมีโอกาสเกิดมะเร็งปรากฏซ้ำ (cancer recurrence) มากขึ้น หรือจะเสียชีวิตจากมะเร็งมากขึ้นหรือไม่

ถ้าจะตอบคำถามนี้ตามกระบวนการทศนของฟิเชอร์ อาจกล่าวได้ว่าการเกิดผลลบลงนั้น ไม่ควรมีผลกระทบหรือกระทบน้อยมากต่ออัตราการรอดชีวิตจากมะเร็งเต้านม และน่าจะมีผลไม่มากต่อการปรากฏซ้ำของมะเร็ง จากการศึกษาชนิดสุ่มเปรียบเทียบ ที่สามารถตอบคำถามเหล่านี้ได้โดยตรง (ได้แก่การศึกษาจากกลุ่ม National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP-B32^[48] และจาก European Institute of Oncology^[49]) ผลการศึกษา ก็เป็นไปตามความคาดหมายทุกประการ กล่าวคือ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล และกลุ่มที่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมดตามมาตรฐานเดิม ไม่ว่าจะเป็นการปรากฏซ้ำของโรคหรือการรอดชีพ (ยกเว้นภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดที่พบได้มากกว่าในกลุ่มเลาะต่อมน้ำเหลืองออกหมด) ดังนั้น มะเร็งที่ติดค้างในต่อมน้ำเหลืองที่พบได้ประมาณร้อยละ 10 นั้น จะมีผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วยน้อยมาก ส่วนสำคัญน่าจะเป็นเพราะยาเคมีบำบัด ยาระบบอินโดครีน การฉายรังสีที่บริเวณผ่าตัด และยาอื่นๆ ที่ให้ตามข้อบ่งชี้ สามารถกำจัดมะเร็งที่เหลือได้

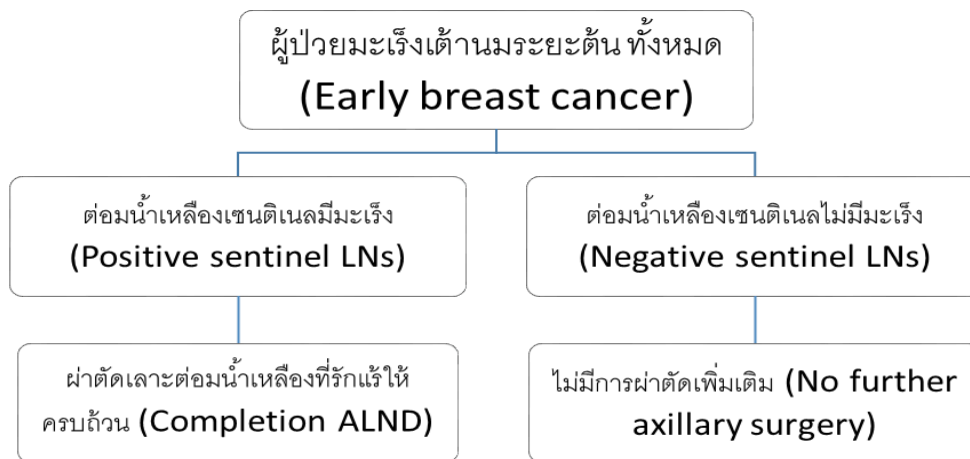
เมื่อเป็นเช่นนี้ ถ้าพิจารณาตามเหตุและผล ก็น่าจะมีผู้ป่วยที่มีมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ที่ไม่ต้องการการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกหมดก็ได้ ดังที่กล่าวไว้แล้วว่า ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล จะไม่พบมะเร็งแพร่กระจายที่ต่อมน้ำเหลืองชุดนี้ ดังนั้นร้อยละ 30 ยังต้องการการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่เหลือที่รักแร้ เพราะอาจมีมะเร็งกระจายไปถึง แต่ในกลุ่มผู้ป่วยร้อยละ 30 นี้ จำเป็นหรือไม่ ที่แพทย์ต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองที่เหลือออกหมด กล่าวคือ จะมีผู้ป่วยบางคนในกลุ่มนี้ ที่ไม่ต้องการการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองออกหมดหรือไม่ (ดูรูปที่ 2 ของโครงการวิจัย)

คณะผู้วิจัย American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011^[50] ได้ศึกษาสุ่มเปรียบเทียบการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกหมด เทียบกับการไม่ผ่าตัดเพิ่มเติม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น 891 ราย ที่พบมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลไม่เกิน 2 ต่อมน (ดูรูปที่ 2 ของโครงการวิจัย) ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้ มีก้อนมะเร็งที่เต้านม (primary tumor) ที่มีขนาดรวมไม่เกิน 5 ซม และไม่พบก้อนที่รักแร้จากการคลำ นอกจากนี้ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมเท่านั้น ตามด้วยการฉายรังสีที่บริเวณเต้านม อันรวมไปถึงรักแร้บางส่วนข้างเดียวกับที่มีการผ่าตัด เมื่อติดตามผลการรักษาของทั้งสองกลุ่มเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 5 ปี ปรากฏว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในแง่ของการปรากฏซ้ำของโรค และอัตราการรอดชีพโดยปราศจากมะเร็ง ณ เวลา 5 ปีหลังการผ่าตัด [อัตราการรอดชีพโดยปราศจากมะเร็งในกลุ่มไม่ผ่าตัดเพิ่มเติมคือร้อยละ 83.9 (ช่วงความมั่นใจร้อยละ 95 อยู่ระหว่างร้อยละ 80.2 ถึง 87.9) ในกลุ่มเลาะต่อมน้ำเหลืองออกหมดคือร้อยละ 82.2 (ช่วงความมั่นใจร้อยละ 95 อยู่ระหว่างร้อยละ 78.3 ถึง 86.3)] นับเป็นผลการศึกษาที่สอดคล้องกับกระบวนการทศนของฟิเชอร์

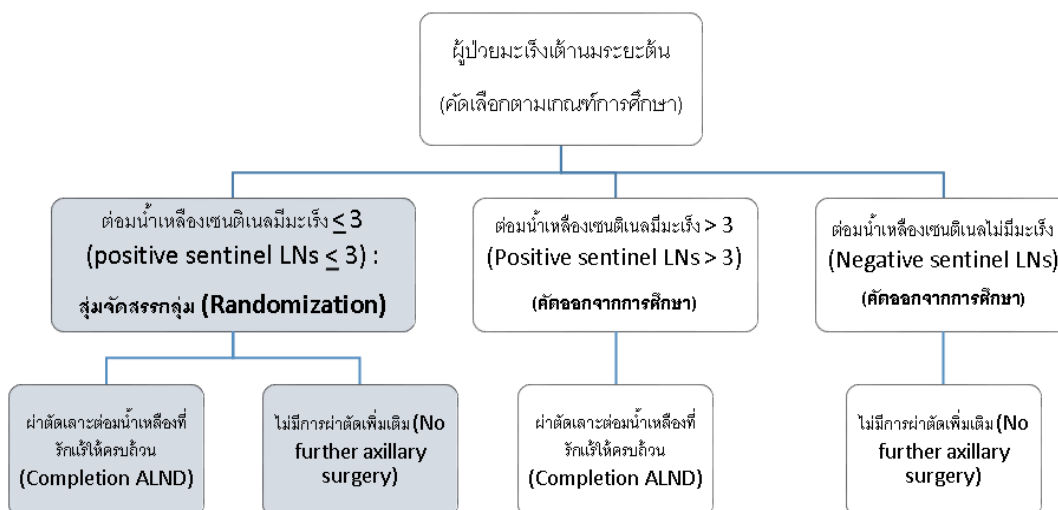
ผลการศึกษา ACOSOG Z0011 สนับสนุนว่าการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมด หลังพบมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น อาจไม่จำเป็นในทุกกรณี แต่ข้อสรุปนี้อาจนำไปใช้ได้เฉพาะผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเหมือนอาสาสมัครวิจัยในการศึกษา ACOSOG Z0011 เท่านั้น จึงยังมีคำถามตามมาอีกว่า ผลการศึกษาดังกล่าวจะนำไปใช้กับผู้ป่วยมะเร็งระยะต้นที่ได้รับการตัดเต้านมออกหมดหรือบางส่วนโดยไม่ได้รับการฉายรังสีครอบคลุมที่แผลผ่าตัด

หรือรักแร้ หรือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเสริมแต่งเต้านมร่วมด้วย ซึ่งไม่พบในกลุ่มอาสาสมัครวิจัย ACOSOG Z0011 ได้หรือไม่ และน่าจะขยายขอบเขตให้รวมไปถึงผู้ป่วยที่มีจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบมะเร็งไม่เกิน 3 ต่อมน้ำเหลือง เพราะแนวทางการรักษาตามมาตรฐานในปัจจุบันไม่ถือว่าจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ที่พบมะเร็ง 2 หรือ 3 ต่อมน้ำเหลืองนั้น จะมีความแตกต่างกัน

โครงการวิจัยที่จะนำเสนอต่อไปนี้ (ดูรูปที่ 2 ของโครงการวิจัย) จะหาหลักฐานเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนผลการศึกษาของ ACOSOG Z0011 พร้อมขยายขอบเขตการวิจัยไปยังกลุ่มผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติต่างจากอาสาสมัครในการศึกษา ACOSOG Z0011 เดิม กล่าวคือ จะเปรียบเทียบการเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้จนสมบูรณ์ กับการไม่ผ่าตัดเพิ่มเติม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ที่พบการกระจายของมะเร็ง ในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลไม่เกิน 3 ต่อมน้ำเหลือง และได้รับการผ่าตัดเต้านมด้วยวิธีใดก็ตามแต่ รวมถึงจะได้รับการฉายรังสีที่บริเวณแผลผ่าตัดหรือไม่ก็ได้ โดยจะเปรียบเทียบในแง่ของการปรากฏซ้ำของโรค อัตรารอดชีพจากมะเร็ง และภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดที่น่าสนใจ หลังติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานพอสมควร ทั้งนี้งานวิจัยและหลักฐานทางการแพทย์ที่ตีพิมพ์แล้ว ที่สนับสนุนการไม่ต้องผ่าตัดเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกหมดนั้น ยังมีจำกัด และเป็นงานวิจัยประเภทสังเกตการณ์เท่านั้น^[51-53]



รูปที่ 1. การผ่าตัดรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ตามมาตรฐานปัจจุบัน (LN: lymph node; ALND: axillary lymph node dissection)



รูปที่ 2. กรอบความคิดของการผ่าตัดรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ตามโครงการวิจัยที่นำเสนอ และตามการศึกษาของ American College Of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 (LN: lymph node; ALND: axillary lymph node dissection)

เอกสารอ้างอิง

1. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-81.
2. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:97-101.
3. Association of Breast Surgery at BASO. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *EJSO* 2009;35:S1-S22.
4. Rivers A, Hansen N. Axillary management after sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. In: Newman LA, editor. *Breast cancer*. *Surg Clin N Am* 2007;87:365-77.
5. Early Breast Cancer trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
6. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.
7. Klauber-DeMore N, Boobol SK, Derossis AM, et al. Randomized clinical trials in breast cancer. In: Jaques DP, editor. *Prospective randomized clinical trials in oncology*. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:53-88.
8. Baum M. *Breast beating*. Kent: Anshan; 2010:83-93.
9. Benson JR, Jatoi I, Keisch M, et al. Early breast cancer. *Lancet* 2009;373:1463-79.
10. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, et al. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:2399-405.
11. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-92.
12. Elmore JG, Armstrong, Lehman CD, et al. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005;293:1245-56.
13. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:906-20.
14. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). *CA Cancer J Clin* 2002;52:256-76.
15. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet* 2005;365:1727-41.
16. Campbell HE, Gray AM, Harris AL, et al. Estimation and external validation of a new prognostic model for predicting recurrence-free survival for early breast cancer patients in the UK. *Br J Cancer* 2010;103:776-86.
17. See Patani NR, Dwek MV, Douek M. Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review. *EJSO* 2007;33:409-19; and: Wasuthit Y, Kongdan Y, Suvikapakornkul R, et al. Predictive factors of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *J Med Assoc Thai* 2011;94:65-70.
18. van. De Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
19. Roses DF. Development of modern breast cancer treatment. In: Roses DF, editor. *Breast cancer*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier/Churchill-Livingstone; 2005:333-54.
20. Mukherjee S. *The emperor of all maladies: a biography of cancer*. London: Fourth Estate; 2011:193-201.
21. Haagensen CD. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1971:699-702 & 759-66.
22. Ellis H. *A history of surgery*. London: Greenwich Medical Median Ltd; 2001:167-80.
23. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
24. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.

25. Fisher B, Dignam J, Wolmark, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-52.
26. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
27. Maddox WA, Carpenter JT, Laws HT, et al. Does radical mastectomy still have a place in the treatment of primary operable breast cancer? *Arch Surg* 1987;122:1317-20.
28. Blichert-Toft M, Nielsen M, Duing M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncologica* 2008;47:672-81.
29. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;18:16-22.
30. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332:907-11.
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy in estrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2008;371:29-40.
33. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
34. Jones KL, Buzdar AU. Evolving novel anti-HER2 strategies. *Lancet Oncol* 2009;10:1179-87.
35. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:277-9.
36. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
37. Cuzick J, Seztak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-41.
38. The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-76.
39. Moore FD, Woodrow SI, Aliapoulos MA, Wilson RE. *Carcinoma of the breast: a decade of new results with old concepts*. Boston: Little, Brown and Company; 1967:41-61.
40. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2000;232:81-9.
41. Goyal A, Mansel RE. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2008;20:621-6.
42. Leong SPL, Wong JH, editors. *Sentinel lymph nodes in human solid cancer*. *Surg Clin N Am* 2000;80:1631-874.
43. Quan ML, Wells BJ, McCready D, et al. Beyond the false negative rate: development of quality indicators for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:579-91.
44. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004;188:49-61.
45. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:491-500.
46. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102:111-8.

47. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010: 347-76.
48. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary- lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-33.
49. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010;251:595-600.
50. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011;305:569-75.
51. Fu Y, Chung D, Cao M, et al. Is axillary lymph node dissection necessary after sentinel lymph node biopsy in patients with mastectomy and pathological N1 breast cancer? *Ann Surg Oncol* 2014;21:4109-23.
52. Crawford JD, Ansteth M, Barnett J, et al. Routine completion axillary lymph node dissection for positive sentinel nodes in patients undergoing mastectomy is not associated with improved local control. *Am J Surg* 2013;205:581-4.
53. Cowher MS, Grobmyer SR, Lyons J, et al. Conservative axillary surgery in breast cancer patients undergoing mastectomy: long-term results. *J Am Coll Surg* 2014;218:819-26.

2. วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อเปรียบเทียบการผ่าตัดเต้านมและต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้อกให้ครบถ้วน (completion axillary lymph node dissection) เทียบกับการไม่ผ่าตัดเพิ่มเติม (no further surgery) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (early breast cancer, c/pT₁₋₂ cN₀₋₁ M₀) และพบต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 3 ต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งแพร่กระจาย (3 positive sentinel lymph nodes or less) โดยตัววัดผลลัพธ์คือ การปรากฏซ้ำของมะเร็ง (cancer recurrence) อัตรารอดชีพโดยรวม (overall survival) อัตรารอดชีพโดยปราศจากโรค (disease-free survival) และภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด (post-operative complications) เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานที่สุดไม่น้อยกว่า 5 ปี

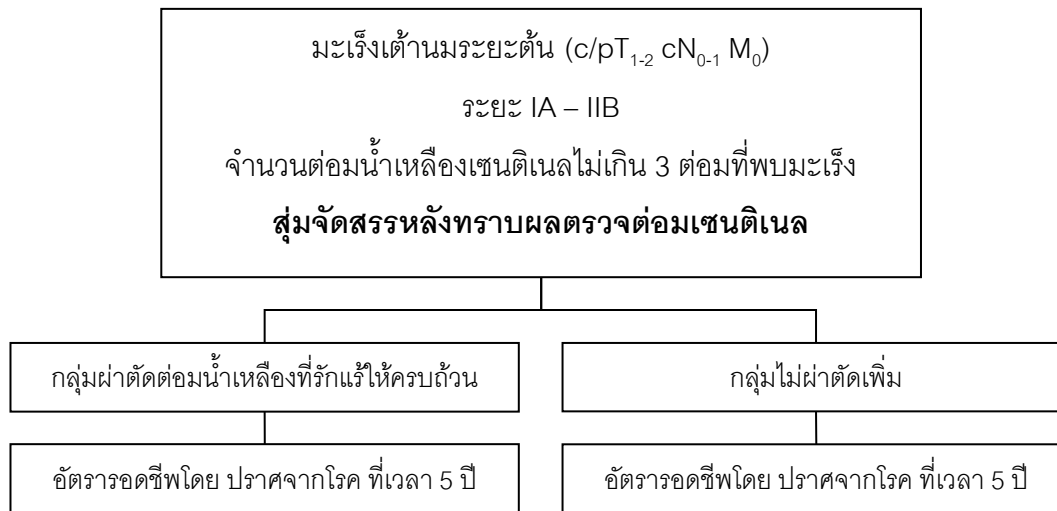
วัตถุประสงค์รอง เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงต่อการปรากฏซ้ำของโรคมะเร็งเต้านม หรือการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น

3. แบบแผนการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เปรียบเทียบการผ่าตัด 2 วิธี กล่าวคือ การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้อกให้ครบถ้วน กับการไม่ผ่าตัดเพิ่มเติม เพื่อแสดงว่าการไม่ผ่าตัดจะไม่ด้อยกว่า (non-inferior to) การผ่าตัด จะเปรียบเทียบกลุ่มคู่ขนาน (parallel groups) โดยสุ่มแบบบล็อก และสุ่มแยกตามสถาบันและวิธีผ่าตัด (blocked randomization stratified by institute and surgical procedure) อาศัยเครื่องคอมพิวเตอร์กำหนดการสุ่มบล็อก (computer-generated randomized blocks) ปิดบังการจัดสรรแบ่งกลุ่ม (concealment of randomized group allocation) โดยเก็บรายการจัดสรรกลุ่ม (allocation list) ไว้ที่ศูนย์บริหารจัดการข้อมูลโครงการวิจัย (research data administration center) และใส่การจัดสรรนั้นลงในซองทึบแสงตามลำดับกำหนด ส่งให้แก่ผู้วิจัย และจะอำพราง (blind) แพทย์ผู้ติดตามประเมินผู้ป่วย อาสาสมัครวิจัย และนักสถิติที่วิเคราะห์ข้อมูลเมื่ออยู่การศึกษา (ดูหัวข้อที่ 15 ประกอบ) จะกำหนดให้มีการตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างการวิจัย (interim analysis) หนึ่งครั้ง เมื่อทำการศึกษาคืบ 3 ปีแรก โดยมีคณะกรรมการเฝ้าติดตามข้อมูลความปลอดภัยของการวิจัย (data safety monitoring committee, DSMC) เป็นที่ปรึกษา และปรับการวิเคราะห์และการคำนวณนัยสำคัญทางสถิติตามวิธี alpha spending function ของ Lan และ DeMets โดยมีข้อกำหนดหรือเกณฑ์เพื่ออยู่การศึกษา (trial termination criteria) ตามหัวข้อที่ 8

สาเหตุที่กำหนดแบบแผนการวิจัยเป็นการศึกษาเพื่อแสดงว่า การไม่ผ่าตัดไม่ด้อยกว่าการผ่าตัดนั้น ก็เพราะว่าการผ่าตัดมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกให้ครบ ย่อมนำไปสู่การปรากฏซ้ำของโรคน้อยกว่าการไม่ผ่าตัด หรืออีกนัยหนึ่ง การไม่ผ่าตัดเพิ่มไม่ควรทำให้เกิดโรคปรากฏซ้ำได้น้อยกว่า เพียงแต่การปรากฏซ้ำในกลุ่มที่ไม่ผ่าตัดนั้น อาจเพิ่มไม่มากและอาจไม่มีความสำคัญทางสุขภาพ อันเป็นประเด็นวิจัยของการศึกษานี้

4. แผนภูมิแบบแผนการวิจัย (ดูรูปที่ 2 ของโครงการวิจัยร่วมด้วย)



5. การคัดเลือกอาสาสมัครวิจัย

เกณฑ์คัดเข้า

1. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศหญิง มีผลตรวจชิ้นเนื้อเป็น invasive breast carcinoma (จะไม่รวม breast sarcoma)
2. ไม่เคยป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมมาก่อน
3. เป็นโรคมะเร็งเต้านมข้างเดียวที่จัดระยะทางคลินิกเป็น c/pT₁₋₂ cN₀₋₁ M₀ ตามระบบ AJCC ปี ค.ศ. 2010 (ให้พิจารณากรณีพิเศษบางกรณีตามหัวข้อที่ 25 ด้วย) โดยมีผลตรวจแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์สนับสนุนการจัดระยะ
4. มีอายุมากกว่า 35 ปี (ตัดกลุ่มอายุน้อย ≤ 35 ปีออกไป) แต่ไม่เกิน 75 ปี (ตัดกลุ่มอายุมากที่อาจได้รับการรักษาต่างกัน)
5. มีสุขภาพเหมาะสมสำหรับการผ่าตัดภายใต้การให้ยาระงับความรู้สึกทั่วตัว
6. ตัววัด Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status^[1] มีค่าไม่มากกว่า 2
7. สามารถให้ความยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครวิจัย (competent to provide informed consent)
8. สามารถอ่านและเขียนภาษาไทยได้
9. มีต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลไม่เกิน 3 ต่อมน ที่พบมะเร็ง (อาจต้องใช้คัดเข้าหลังขอความยินยอมจากอาสาสมัครแล้ว)
10. การผ่าตัดเต้านมทุกประเภท รวมถึงการสงวนเต้านม ตัดเต้านมหมด เสริมสร้างเต้านมใหม่ และผ่าตัดเต้านมตรงข้ามเพื่อป้องกันมะเร็ง (contralateral prophylactic mastectomy)

เกณฑ์คัดออก

1. ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
2. ต้องได้รับการรักษาด้วยยาหรือการฉายรังสีก่อนผ่าตัด (neoadjuvant therapy)
3. มีภาวะตั้งครรภ์
4. ป่วยเป็นโรคมะเร็งอื่น หรือเคยได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีเพื่อรักษาโรคมามาก่อน
5. เคยผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้มาก่อน
6. ไม่พบต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล หรือ ตรวจไม่พบมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล หรือ พบจำนวนต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลที่มีมะเร็งมากกว่า 3 ต่อมน (อาจต้องใช้คัดออกหลังขอความยินยอมจากอาสาสมัครแล้ว)

สำหรับการศึกษานี้ ผลตรวจชิ้นเนื้อที่ยืนยันว่าอาสาสมัครมีมะเร็งเต้านมลูกกลมจริง หมายถึง (1) ผลตรวจชิ้นเนื้อจากเต้านม ซึ่งได้จาก เข็มคอร์ (core needle biopsy, CNB) หรือจากการตัดก้อนเนื้อไปตรวจ (excisional หรือ incisional biopsy หรือ wide excision หรือ mastectomy specimen) พบว่ามีมะเร็งลูกกลม หรือ (2) ผลตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล หรือต่อมที่รักแร้ต่อมอื่นๆ พบว่ามีมะเร็งเต้านมแพร่กระจาย (จากการตัดต่อมน้ำเหลืองไปตรวจ หรือ FNC หรือ imprint cytology)

การจัดระยะมะเร็งที่รักแร้ก่อนการผ่าตัด อาศัยการคลำ การตรวจแมมแกรม อัลตราซาวด์ และการเจาะดูดเอาเซลล์จากต่อมน้ำเหลืองไปตรวจ (fine needle aspiration cytology, FNC) โดยคัดผู้ป่วยเป็นอาสาสมัครวิจัยได้หากคลำต่อมน้ำเหลืองแล้วไม่พบความผิดปกติชัดเจน (non-palpable, or palpable but possibly normal, lymph nodes) ไม่ว่าการตรวจทางรังสีจะผิดปกติหรือไม่ โดยจะมีการตรวจ FNC หรือไม่ก็ได้ และเมื่อตรวจ FNC จะพบหรือไม่พบเซลล์มะเร็งก็ได้

ข้อมูลเบื้องต้นหรือข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครวิจัย ที่ผู้วิจัยจะต้องบันทึกหลังจากที่ขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครจากผู้ป่วย ก่อนการจัดสรรกลุ่มเปรียบเทียบ ประกอบด้วย (ดูในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย) รหัสอาสาสมัคร อายุ เพศ ภูมิฐานะ การศึกษา อาชีพ ผลตรวจทางรังสีวิทยา ผลวินิจฉัยชิ้นเนื้อก่อนผ่าตัด (ถ้ามี) และวันที่ที่ทราบผล การจัดระยะมะเร็งทางคลินิก (ตามระบบ AJCC, 7th edition, 2010) ผลเลือกวิธีผ่าตัดเต้านม ผลประเมินสุขภาพก่อนผ่าตัด (รวมถึง ECOG status) คำปรึกษาจากแพทย์ผู้เกี่ยวข้อง ภาวะตั้งครรภ์ มีการระบุ (โดยผู้วิจัย) ว่า อาสาสมัครได้รับเอกสารชี้แจงข้อมูลวิจัย สำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย และวันที่นัดผ่าตัด

6. การคำนวณขนาดตัวอย่าง (จำนวนอาสาสมัครวิจัย)

สามารถคำนวณจำนวนอาสาสมัครวิจัย ตามแบบแผนวิจัยชนิดสุ่มเปรียบเทียบ โดยเปรียบเทียบสองกลุ่มแบบคู่ขนานเพื่อแสดงว่าวิธีไม่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ทั้งหมดไม่ด้อยไปกว่าวิธีผ่าตัดออกหมด (parallel-group, randomized controlled trial to demonstrate non-inferiority of no ALND compared to ALND)^[2] และอาศัยอัตรารอดชีพโดยปราศจากโรค (disease-free survival) เป็นตัวชี้วัดผลลัพธ์ (outcome)

กำหนดให้สมมติฐานว่าง (null hypothesis) ของการศึกษาคือ การไม่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกหมด ด้อยกว่าการผ่าตัดออกหมด และสมมติฐานทางเลือก (alternative hypothesis) คือ การไม่ผ่าตัดไม่ด้อยกว่าการผ่าตัด ฉะนั้น การเปรียบเทียบจึงเป็นแบบด้านเดียว (one-sided comparison) โดยให้ระดับนัยสำคัญทางสถิติของการเปรียบเทียบตลอดทั้งการศึกษา (overall significance level) มีค่าเป็น 0.05 และให้กำลังหรือความไวของการเปรียบเทียบ (power or sensitivity of study comparison) มีค่าเป็น 0.8

กำหนดให้ การไม่ผ่าตัดไม่ด้อยกว่าการผ่าตัด ก็ต่อเมื่ออัตราส่วนแฮซาร์ด (hazard ratio) มีค่าไม่มากกว่า 1.3 (กำหนดตามการศึกษา ACOSOG Z0011)^[3] กล่าวคือ อัตราความเสี่ยงต่อปีของการปรากฏโรคซ้ำหรือเสียชีวิตจากมะเร็ง

ในกลุ่มไม่ผ่าตัดจะต้องไม่สูงไปกว่า 1.3 เท่า ของอัตราความเสี่ยงต่อปีในกลุ่มผ่าตัดจึงจะถือว่าการไม่ผ่าตัดไม่ด้อยไปกว่าการผ่าตัด (ถ้าจะกล่าวให้ถูกต้องทางสถิติ การจะสรุปว่าการไม่ผ่าตัดไม่ด้อยกว่าการผ่าตัด ด้วยนัยสำคัญที่ระดับ 0.05 ได้นั้น จะต้องแสดงให้เห็นว่าค่าสูงสุด หรือ upper limit ของช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ของอัตราส่วนแฮซาร์ด จะไม่มากไปกว่า 1.3)

จากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิง จำนวน 215 ราย ที่เป็นโรคระยะ 2 (TNM stage 2) ตามระบบ AJCC (6th edition, ปี ค.ศ. 2002) ที่ได้รับการผ่าตัดที่รพ.รามาธิบดี ในช่วงปี ค.ศ. 2000 ถึงปี ค.ศ. 2001 และมีการติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 5 ปี พบว่าอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการปรากฏซ้ำของมะเร็ง (disease-free survival) ที่เวลา 5 ปี คือร้อยละ 82.1 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 มีค่าระหว่างร้อยละ 76.0 ถึง ร้อยละ 86.7) อัตราการรอดชีพนี้ไม่แตกต่างจากค่าที่มีการอ้างอิงถึงในวรรณกรรมมากนัก คณะผู้วิจัยจึงใช้ข้อมูลชุดนี้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างของโครงการวิจัย

กำหนดว่าจะมีการสรรหาอาสาสมัครวิจัย เป็นเวลา 3 ปี (3-year participant accrual time) ตั้งแต่ได้รับอนุมัติการทํารายการจากคณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์ และจะติดตามผู้ป่วยต่ออีก 3 ปีก่อนยุติการศึกษาอย่างเป็นทางการ รวมการติดตามทั้งหมด 6 ปี นับจากจุดเริ่มการศึกษา

จากข้อกำหนดทั้งหมดที่กล่าวถึงแล้ว (ประกอบกับข้อสมมติทางสถิติบางประการ) จะคำนวณจำนวนอาสาสมัครที่จะเกิดโรคปรากฏซ้ำหรือเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม (α) ณ เวลาสิ้นสุดการศึกษา โดยอาศัยสูตรประมาณของ Schoenfeld^[4,5]

$$d = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{\pi_1 \pi_2 (\log \psi)^2}$$

โดยที่ $z_{1-\alpha}$ และ $z_{1-\beta}$ มีค่า 1.64 และ 0.84 ตามลำดับ อันเป็นไปตามข้อกำหนดนัยสำคัญแบบด้านเดียวที่ระดับ 0.05 และการกำหนดกำลังของการทดสอบที่มีค่า 0.8 ตามลำดับ สำหรับ π_1 และ π_2 คือสัดส่วนของจำนวนอาสาสมัครในกลุ่มผ่าตัดและในกลุ่มไม่ผ่าตัด ซึ่งมีค่า เป็น 0.5 เท่ากัน และ ψ คืออัตราส่วนแฮซาร์ด มีค่าเป็น 1.3

เมื่อแทนค่ากำหนดเหล่านี้ลงในสมการของ Schoenfeld จะได้จำนวนผู้ป่วยหรืออาสาสมัครที่จะพบโรคปรากฏซ้ำหรือเสียชีวิตจากโรคเมื่อสิ้นสุดการศึกษา คือ 358 ราย ซึ่งเป็นค่ารวมของทั้งสองกลุ่ม

สำหรับการคำนวณจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด อันรวมถึงอาสาสมัครที่จะไม่เกิดโรคปรากฏซ้ำ หรือยังไม่เสียชีวิตด้วยนั้น จะต้องทราบสัดส่วนของผู้ที่จะเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว (p (death)) ซึ่งประมาณได้จากสูตร^[4]

$$p(\text{death}) \sim 1 - \frac{1}{6} \{ \bar{S}(f) + 4\bar{S}(0.5a + f) + \bar{S}(a + f) \}$$

โดยที่ $S(t)$ คืออัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค ณ เวลา t ปี หลังการผ่าตัด $\bar{S}(t) = \pi_1 S_1(t) + \pi_2 S_2(t)$ คือค่าเฉลี่ยของอัตราดังกล่าวสำหรับอาสาสมัครวิจัยทั้งสองกลุ่ม $S_1(t)$ คำนวณได้จากข้อมูลผู้ป่วยรพ.รามาธิบดี $S_2(t)$ มีค่าเท่ากับ $S_1^\psi(t)$ และ a และ $a + f$ คือระยะเวลาสรรหาอาสาสมัคร และเวลาการศึกษาทั้งหมด มีค่าเป็น 3 และ 6 ปีตามลำดับ

จากข้อมูลของ รพ.รามาธิบดีในช่วงปี ค.ศ. 2000 ถึง ค.ศ. 2001 อัตราการรอดชีพโดยปราศจากโรค ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ 1 ถึง 2 ที่เวลา 3 ปี 4.5 ปี และ 6 ปี ที่จะใช้แทนค่าในสูตร คือ 0.902 0.854 และ 0.763 ตามลำดับ (คำนวณจากข้อมูลด้วยวิธี Kaplan-Meier) ซึ่งเป็นอัตราการรอดชีพที่สอดคล้องกับรายงานในผู้ป่วยที่ผ่าตัดที่สถาบันอื่นๆ^[6] เมื่อรวมกับข้อกำหนดระยะเวลาสรรหาและติดตามผู้ป่วย จะสามารถคำนวณสัดส่วนอาสาสมัครที่ปรากฏโรคซ้ำหรือเสียชีวิตที่เวลา 6 ปี หลังเริ่มการศึกษา $p(\text{death})$ ซึ่งมีค่าเป็น 0.174

จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดที่ต้องสรรหาคำนวณได้จาก $d/p(\text{death})$ ซึ่งในกรณีของการศึกษานี้ คือ 358/0.174 อันจะมีค่าเป็น 2058 หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ ต้องสรรหาอาสาสมัครให้ได้ 1029 รายต่อกลุ่ม เป็นอย่างน้อย

เพื่อชดเชยข้อมูลที่อาจจะขาดหายไปบางส่วน เช่น จากอาสาสมัครที่ไม่มาตามกำหนดนัดหมาย หรือจากอาสาสมัครขอถอนตัวจากการร่วมวิจัย หรือจากการละเมิดโครงการวิจัย (ดูหัวข้อที่ 12) อาจกำหนดว่าข้อมูลมีการขาดหายร้อยละ 10 จำนวนอาสาสมัครโดยรวมก็ควรเป็น 2264 หรือประมาณ 2300 ราย แต่ถ้ากำหนดว่ามีการขาดหายร้อยละ 20 จำนวนอาสาสมัครโดยรวมควรเป็น 2470 หรือประมาณ 2500 ราย

จากข้อมูลของรพ.รามาธิบดี (กล่าวคือ มีข้อมูลการศึกษาผลตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนต์เนล 2 ชุด จำนวนผู้ป่วย 50 ราย และ 102 ราย) พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัด และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนต์เนลร่วมด้วย ร้อยละ 30 จะพบมะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ โดยร้อยละ 80 ที่เลาะได้ต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 3 ต่อมนขึ้นไป จะพบต่อมที่มีการกระจายของมะเร็งไปถึงไม่เกิน 3 ต่อมน ดังนั้น ถ้าในหนึ่งปีแต่ละสถาบันที่ผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 300 ราย จะมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์เป็นอาสาสมัครวิจัย $300 \times 0.7 \times 0.3 \times 0.8$ ราย หรือ 50 รายต่อปี หรือ 150 รายใน 3 ปี จำนวนสถาบันที่ต้องเข้าร่วมจึงต้องประกอบไปด้วยอย่างน้อย 17 สถาบันที่มีการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งเต้านมไม่น้อยกว่า 300 รายต่อปี

7. การวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างการวิจัย (Interim analysis)^[2,5,7]

การคำนวณจำนวนอาสาสมัครวิจัยที่บรรยายถึงแล้วนั้น ยังไม่ได้รวมผลกระทบจากการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างการวิจัย ซึ่งจะประเมินโดยคณะผู้วิจัยและคณะกรรมการเฝ้าติดตามข้อมูลความปลอดภัย (data safety monitoring committee, DSMC) โดยมีวัตถุประสงค์หลัก (สำหรับการศึกษานี้) เพื่อยุติการศึกษาถ้าพบที่เกิดผลเสีย (คือ การปรากฏซ้ำของโรคในกลุ่มไม่ผ่าตัดรักแร้) มากจนเป็นภัยต่ออาสาสมัคร อันเป็นประเด็นสำคัญทางจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ผลกระทบที่จะเกิดขึ้นคือ การวิเคราะห์ระหว่างการวิจัยอาจทำให้ต้องเพิ่มจำนวนอาสาสมัครวิจัย (ถ้ากำหนดให้กำลัง หรือ power ของแต่ละวิธีวิจัยมีค่าเท่ากัน) เพราะจำนวนตัวอย่างสูงสุด (maximum sample size) ที่คำนวณโดยการวิเคราะห์โดยลำดับ (sequential analysis) จะสูงกว่าจำนวนตัวอย่างที่คำนวณโดยกำหนดให้จำนวนตัวอย่างเป็นค่าคงที่แต่แรก (fixed sample size) ซึ่งเป็นวิธีคำนวณจำนวนตัวอย่างที่ใช้โดยทั่วไป อย่างไรก็ตามประเด็นนี้อาจไม่สำคัญนัก โดยเฉพาะถ้าจำนวนครั้งของการวิเคราะห์มีน้อยและถ้าเลือกวิธีปรับระดับนัยสำคัญทางสถิติอย่างเหมาะสม คณะผู้วิจัยจึงไม่ได้ปรับจำนวนตัวอย่างที่คำนวณได้นั้น ให้สูงขึ้น

ข้อควรคำนึงในการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างการวิจัยมีสามประการ ซึ่งเป็นไปตามทฤษฎีของการวิเคราะห์โดยลำดับ (sequential analysis) ที่ไม่ได้กำหนดจำนวนตัวอย่างให้คงที่แต่แรก (unfixed หรือ random sample size) กล่าวคือ *ประการแรก* จะปรับระดับนัยสำคัญทางสถิติให้เหมาะสม (กล่าวคือ จะปรับ critical boundary) อย่างไร ทุกครั้งที่มีการทดสอบและเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางสถิติ โดยให้ระดับนัยสำคัญของการศึกษาโดยรวมมีค่า 0.05 *ประการที่สอง* จะกำหนดและปรับขอบเขตล่างของการทดสอบ (lower boundary) เพื่อให้มีโอกาสยอมรับสมมติฐานว่าง (การไม่ผ่าตัดดีกว่าการผ่าตัด) ได้มากกว่าการยอมรับสมมติฐานทางเลือก หรือไม่ (กล่าวคือ มี asymmetrical boundaries) และ *ประการสุดท้าย* จะต้องกำหนดจำนวนครั้งของการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษาดังแต่แรก หรือไม่ อย่างไร

ในเบื้องต้น จะกำหนดให้มีการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัยไว้เพียงหนึ่งครั้ง (หากไม่รวมการวิเคราะห์เมื่อสิ้นสุดการศึกษาตามที่วางแผนไว้) เพราะจำนวนอาสาสมัครที่พบโรคปรากฏซ้ำ รวมถึงจำนวนอาสาสมัครที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านม ไม่น่าจะมีจำนวนมากนักในช่วงเวลาที่ศึกษา^[3] ไม่ว่าจะนับในกลุ่มเปรียบเทียบกลุ่มใดก็ตาม ดังนั้นความแตกต่างในจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ดังกล่าวระหว่างกลุ่มเปรียบเทียบทั้งสองนั้น อาจไม่นัยสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์ระหว่าง

การวิจัยมากกว่าหนึ่งครั้งจึงไม่เป็นประโยชน์ คาดว่าจะทำการวิเคราะห์นี้เมื่อได้ข้อมูลคิดเป็น ร้อยละ 50 ของข้อมูลทั้งหมด กล่าวคือ เมื่อการศึกษาดำเนินไปแล้วครึ่งทาง หรือเริ่มการศึกษาไปแล้ว 3 ถึง 4 ปี และต้องวิเคราะห์โดยรวมข้อมูลจากทุกสถาบัน (อีกเหตุผลหนึ่งที่สนับสนุนการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัย ณ เวลาดังกล่าว ก็คือโรคที่ปรากฏซ้ำเฉพาะที่ประมาณร้อยละ 50 จะเกิดหลังผ่าตัด ประมาณ 15 ถึง 30 เดือน)^[3]

จะไม่กำหนดขอบเขตล่างของการทดสอบในการศึกษานี้ แต่จะให้คณะกรรมการเฝ้าติดตามข้อมูลความปลอดภัย แนะนำว่าสมควรจะยุติการศึกษาหรือไม่ ตามเกณฑ์ที่กำหนดขึ้น (ดูหัวข้อที่ 8) สำหรับการปรับระดับนัยสำคัญทางสถิติ นั้น จะอาศัยวิธี alpha spending function ตามแบบ O'Brien-Fleming ของ Lan และ DeMets^[5] เพราะเป็นวิธีที่มีความยืดหยุ่นสูง สามารถเปลี่ยนแปลงจำนวนครั้งและจุดเวลาของการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัยได้ถ้าจำเป็น นอกจากนี้วิธีของ O'Brien-Fleming ยังกำหนดให้ระดับนัยสำคัญของการวิเคราะห์ในครั้งแรกๆ มีค่าต่ำมากเพื่อให้โอกาสสรุปผิดพลาดน้อยลง (ในแง่การปฏิเสธสมมติฐานว่างเมื่อสมมติฐานดังกล่าวเป็นจริง) และทำให้ไม่จำเป็นต้องปรับจำนวนตัวอย่างให้สูงขึ้น

จากการปรับระดับนัยสำคัญด้วยวิธี alpha spending function แบบ O'Brien-Fleming คำนวณด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปที่เขียนโดย DeMets และคณะแห่งมหาวิทยาลัยวิสคอนซิน (University of Wisconsin, USA)^[6] โดยกำหนดให้นัยสำคัญรวมอยู่ที่ ระดับ 0.05 กำหนดให้มีการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัย 1 ครั้ง (รวมการวิเคราะห์ทั้งหมด 2 ครั้ง) ที่จุดเวลาที่มีข้อมูลร้อยละ 50 ของข้อมูลที่คาดว่าจะได้รับ และให้มี 2-sided symmetrical boundary จะได้ผลดังนี้

การทดสอบระหว่างการวิจัยครั้งแรก	ระดับนัยสำคัญคือ	0.00305
การทดสอบครั้งสุดท้าย (สิ้นสุดงานวิจัย)	ระดับนัยสำคัญคือ	0.04695
ระดับนัยสำคัญของการทดสอบทั้งหมด		0.05

ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ข้อมูลนอกเหนือไปจากที่กล่าวถึงในโครงการนี้ คณะผู้วิจัยจะส่งโครงการวิจัยที่แก้ไขแล้วให้คณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ของทุกสถาบันพิจารณาก่อนดำเนินการ

8. การติดตามข้อมูลความปลอดภัย และการยุติการศึกษาก่อนกำหนด

จะติดตามข้อมูลความปลอดภัยทุก 2 ถึง 3 ปี ตามความเหมาะสม โดยมีคณะกรรมการเฝ้าติดตามข้อมูลความปลอดภัย (DSMC) อันประกอบไปด้วย นักสถิติ 1 ท่าน ศัลยแพทย์ 1 ท่าน และแพทย์จากสาขาอื่นอีก 1 ท่าน ซึ่งไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัยโดยตรงนั้น มาประเมินข้อมูลการปรากฏซ้ำของมะเร็ง และการเสียชีวิตจากมะเร็ง โดยไม่อำพรางคณะกรรมการ

การยุติการศึกษาตามโครงการนี้มีสองกรณี กล่าวคือ (1) เมื่อสรรหาอาสาสมัคร (participant recruitment) ได้ครบตามจำนวนที่กำหนด และติดตามอาสาสมัครได้ตามระยะเวลาที่กำหนด (ตามหัวข้อที่ 9) หรือ (2) เมื่อสรรหาอาสาสมัครไม่ครบ หรือติดตามอาสาสมัครไม่ครบตามเวลากำหนดแต่คณะกรรมการเฝ้าติดตามข้อมูลความปลอดภัยแนะนำว่าควรยุติการศึกษา ในกรณีที่ 2 นั้น จะยุติการศึกษาได้หากมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

1. การวิเคราะห์ระหว่างการวิจัยแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างระหว่างกลุ่มเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่มอย่างชัดเจนตามข้อกำหนดทางสถิติ (ดังรายละเอียดในหัวข้อที่ 7) ทั้งนี้จำเป็นต้องพิจารณาถึงความปลอดภัยและความต้องการของอาสาสมัคร รวมถึงความเหมาะสมทางวิทยาศาสตร์ประกอบในการตัดสินใจยุติการศึกษาอีกด้วย
2. เกิดโรคปรากฏซ้ำหรือพบการเสียชีวิตจากโรคในอาสาสมัครจำนวนมาก หรือจำนวนที่เกิดในกลุ่มเปรียบเทียบกลุ่มหนึ่งแตกต่างจากอีกกลุ่มหนึ่งเป็นอย่างมาก โดยขึ้นกับดุลพินิจของคณะกรรมการว่าจำนวนที่แตกต่างอย่างมากรันั้นควรมีค่าเช่นไร ทั้งนี้อาจไม่ตรงกับจำนวนที่ทำให้มีนัยสำคัญทางสถิติก็ได้ และจะประเมินข้อมูลดังกล่าว ทุกๆ 2-3 ปี

3. มีแนวโน้มว่าจะไม่สามารถสรรหาอาสาสมัครให้ครบตามระยะเวลาที่กำหนด หรือถึงแม้จะขยายระยะเวลาสรรหาให้นานขึ้น ก็ไม่น่าจะสรรหาให้ครบได้ เช่นไม่สามารถสรรหาตามเป้าที่กำหนดไว้ในแต่ละปี ดังตาราง

ปีที่ 1	20% ของจำนวนอาสาสมัครที่กำหนดไว้ เป็นต้น
ปีที่ 2	60% ของจำนวนอาสาสมัครที่กำหนดไว้ เป็นต้น
ปีที่ 3	100% ของจำนวนอาสาสมัครที่กำหนดไว้ เป็นต้น

ทั้งนี้การพิจารณาแนวโน้มดังกล่าว ต้องคำนึงถึงผลวิจัย ความเที่ยงทางวิทยาศาสตร์ ความเสี่ยงที่จะเกิดแก่อาสาสมัคร งบประมาณวิจัยที่จำกัด ร่วมด้วย เป็นต้น และจะพิจารณา ณ เวลาเดียวกับการวิเคราะห์ระหว่างวิจัย (อาจต้องมีการวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อประเมินแนวโน้มที่การขยายระยะเวลาการศึกษาจะไร้ประโยชน์ (futile) ด้วยวิธีวิเคราะห์ stochastic curtailment ซึ่งจะไม่กล่าวถึงรายละเอียดในที่นี้)^[5]

4. มีการละเมิดหรือฝ่าฝืนข้อกำหนดของโครงการวิจัย (protocol violation) อย่างร้ายแรงไม่ว่าจะด้วยเหตุผลใดก็ตาม และเกิดการละเมิดในอาสาสมัครจำนวนมาก จนไม่สามารถรักษาความเที่ยงของการศึกษา (study validity) ไว้ได้

9. ขั้นตอนปฏิบัติของงานวิจัย (Conduct of research) โดยสรุป^[2,7,9]

จะต้องเตรียมเอกสารที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยให้ครบ กำหนดวิธีบันทึกข้อมูลที่เป็นมาตรฐานเดียวกันทุกสถาบัน ต้องตรวจสอบข้อมูลได้ง่าย และมีฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ที่เก็บและดูแลโดยศูนย์บริหารจัดการข้อมูลของโครงการวิจัย

ต้องชี้แจงและเผยแพร่โครงการวิจัย ให้แพทย์ผู้เกี่ยวข้องกับการตรวจรักษามะเร็งด้านทุกสาขา มีส่วนร่วมในการวิจัย และแก้ไขเอกสารร่วมกัน พร้อมกำหนดแนวทางมาตรฐานสำหรับดูแลรักษาอาสาสมัคร และให้แต่ละสถาบันที่ร่วมวิจัยส่งเอกสารวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์พิจารณา

ขอทุนสนับสนุนวิจัย และลงทะเบียนวิจัยที่ ClinicalTrials.gov

จัดหาหรือจ้าง ผู้ช่วยวิจัย ผู้คัดกรองและขอความยินยอมจากอาสาสมัคร ผู้ลงบันทึกข้อมูลและดูแลข้อมูลวิจัย

เตรียมการสุ่มจัดสรรและเตรียมเอกสารที่เกี่ยวข้อง และตั้งศูนย์บริหารจัดการข้อมูลโครงการวิจัย

วางแผนดำเนินการวิจัย ในทุกสถาบัน กำหนดวิธีตรวจทานความถูกต้องของข้อมูล มีแผนประชุมร่วมระหว่างศูนย์บริหารจัดการข้อมูลโครงการ กับสถาบันที่เกี่ยวข้อง อาจมีแผนตรวจเยี่ยมสถาบันและสุ่มตรวจสอบข้อมูลเป็นระยะๆ

แพทย์ผู้ผ่าตัดและแพทย์ผู้เกี่ยวข้องส่งผู้ป่วยให้แพทย์ผู้วิจัยประเมิน หรือส่งให้ผู้ช่วยวิจัยคัดกรองอาสาสมัครและขอความยินยอมจากอาสาสมัคร พร้อมตรวจเกณฑ์คัดเข้า-คัดออก ตรวจเอกสารยินยอมเข้าร่วมวิจัย ในวันนัดผ่าตัด

ในบางสถาบันอาจลดภาระงานในการขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครจากผู้ป่วยให้น้อยลง โดยผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง เช่นติเนลก่อน แยกจากการผ่าตัดเต้านมและรักแร้ และเมื่อผลตรวจต่อมน้ำเต้านมระบุว่าพบมะเร็งไม่มากกว่า 3 เม็ด จึงจะขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครจากผู้ป่วย

ต้องบันทึกข้อมูลทางคลินิก ทางรังสีวิทยา และข้อมูลอื่นๆ ตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล

ก่อนสุ่มจัดสรรวิธีผ่าตัด อาสาสมัครต้องมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ (หัวข้อที่ 5)

วันที่ผ่าตัดเต้านมอาสาสมัคร ถือเป็นจุดเริ่มต้นติดตามอาสาสมัคร

จะมีวิธีเปิดเผยการจัดสรรกลุ่มอาสาสมัครเพื่อการผ่าตัด อยู่ 3 วิธี (หัวข้อที่ 13) พร้อมกำหนดรหัสอาสาสมัคร

ต้องบันทึกข้อมูลการผ่าตัด ข้อมูลทางพยาธิวิทยา การจัดระยะโรค และตรวจภาวะแทรกซ้อนช่วงต้นหลังผ่าตัด

หลังสุ่มจัดสรรกลุ่ม จะไม่คัดหรือถอนข้อมูลอาสาสมัครออกจากการศึกษา ไม่ว่าในกรณีใดก็ตาม ยกตัวอย่างเช่น ถ้าพบว่าอาสาสมัครมีระยะโรคเกินระยะ 2 ก็ให้ติดตามอาสาสมัครต่อไป และแจ้งให้อาสาสมัครทราบถึงระยะโรคที่แท้จริง เป็นต้น หรือถ้าจะให้การรักษาอื่นๆ แก่อาสาสมัครนอกเหนือจากที่กำหนดไว้ในโครงการ หรือผู้วิจัยสนใจละเมิดการจัดสรร

การรักษาที่สุ่มให้แก่อาสาสมัคร (เช่น อาจเพราะจำเป็นต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เพิ่มเติมในอาสาสมัครที่ได้รับการจัดสรรให้อยู่ในกลุ่มไม่ผ่าตัดเพิ่มเติม เป็นต้น) ให้ติดตามอาสาสมัครเหมือนอาสาสมัครรายอื่นๆ แต่ต้องบันทึกว่ามีการละเมิดการจัดสรรเกิดขึ้นและเพราะเหตุใด (ดูหัวข้อที่ 12)

ต้องติดตามอาสาสมัครหลังผ่าตัดและบันทึกข้อมูลหลังผ่าตัดตามกำหนด

ให้บันทึกข้อมูลการรักษาเสริมหรือสมทบ (adjuvant therapy) ทั้ง วันที่ให้ ประเภท สูตร ขนาด ภาวะแทรกซ้อนและการแก้ไข และวันที่ยุติการรักษาเสริม

ถ้าอาสาสมัครขอถอนตัวจากการวิจัย หรือผู้วิจัยติดตามอาสาสมัครไม่ได้ ให้ยุติการติดตามข้อมูลอาสาสมัคร (censor) ณ วันที่ ที่อาสาสมัครถอนตัว หรือ วันที่ติดตามอาสาสมัครได้ครั้งสุดท้าย โดยไม่ถอนข้อมูลอาสาสมัครออกจากการศึกษา (ระหว่างการศึกษ การยุติเป็นอาสาสมัคร จะเกิดเมื่ออาสาสมัครเสียชีวิต หรือขอถอนตัว หรือถูกเชิญให้ออกจากการวิจัย)

ให้ลงบันทึกวันที่วินิจฉัยโรคมะเร็ง วันที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง วันที่สุ่มจัดสรรการรักษา วันที่ผ่าตัดเต้านม วันที่ให้และยุติการรักษาเสริม วันที่โรคปรากฏขึ้น วันที่เกิดภาวะแทรกซ้อน วันที่เกิดมะเร็งที่เต้านมตรงข้าม วันที่เกิดมะเร็งที่ตำแหน่งอื่นๆ ระหว่างการศึกษา วันที่ติดตามอาสาสมัครครั้งสุดท้าย และวันที่อาสาสมัครเสียชีวิต รวมทั้งระบุผู้ให้ข้อมูลถ้าผู้ให้ข้อมูลมิใช่อาสาสมัคร หรือถ้าไม่ได้ข้อมูลจากเวชระเบียน ต้องส่งข้อมูลเหล่านี้ไปยังศูนย์บริหารจัดการข้อมูลโครงการวิจัยทุกเดือน (ดูหัวข้อ 18)

ต้องส่งข้อมูลความปลอดภัย ให้คณะกรรมการเฝ้าติดตามความปลอดภัย พิจารณาและประเมิน ทุก 2-3 ปี

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างวิจัย (interim analysis) เมื่อทำการศึกษาคืบ 3 ปีแรก

จัดประชุมผู้วิจัยร่วม อย่างน้อยทุก 1 ปี จนถึงสิ้นสุดการวิจัย

เมื่อสิ้นสุดการวิจัย จะแจ้งให้อาสาสมัครทราบทุกราย พร้อมแจ้งคณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์ของทุกสถาบัน และอาจขอความยินยอมเพิ่มเติม จากอาสาสมัครที่ยังไม่เกิดโรคปรากฏขึ้นหรือเสียชีวิต เพื่อติดตามการปรากฏโรคซ้ำหรือการเสียชีวิต ต่อเนื่องไปอีกระยะเวลาหนึ่ง (ขึ้นกับข้อตกลงระหว่างคณะผู้วิจัย)

ในทางปฏิบัติ **วันเริ่มการศึกษา**ของโครงการ คือวันที่อาสาสมัครคนแรกที่สุดของโครงการ ได้รับการผ่าตัดเต้านม และ**วันสิ้นสุดการศึกษา** คือวันที่ติดตามอาสาสมัครคนแรกครบ 6 ปีเต็ม

ขั้นตอนปฏิบัติและติดตามอาสาสมัคร โดยสรุป นำเสนอเป็นตาราง ดังนี้

ตารางที่ 1. การปฏิบัติต่ออาสาสมัครตลอดการศึกษา

ปฏิบัติการ	วันคัดกรอง	วันขอความยินยอม*	วันตรวจต่อมน้ำเหลืองผ่าตัดเต้านมและสุ่มจัดสรร**	วันติดตามหลังผ่าตัดครั้งที่ 1	ติดตามครั้งที่ 2 (ภายใน 6 เดือน)	ติดตามครั้งต่อไป ทุก 6 เดือน ถึง 1 ปี	วันสิ้นสุดการศึกษา
ประวัติตรวจร่างกาย	X			X	X	X	
ตรวจทางห้องปฏิบัติการ	X				X	X	
แมมโมแกรมและตรวจรังสีวิทยา	X					X	
นัดผ่าตัด/ฟังเสียง		X					
ตรวจต่อมน้ำเหลือง			X				
ผ่าตัดเต้านมและรักแร้เพิ่ม			X				
ตรวจภาวะแทรกซ้อน				X	X	X	
ตรวจโรคปรากฏขึ้นหรือเสียชีวิต				X	X	X	
ตรวจโรคมะเร็งที่เต้านมตรงข้ามและที่อวัยวะอื่นๆ				X	X	X	
รายงานวิจัยและเผยแพร่การจัดสรร							X

* วันคัดกรองอาจเป็นวันขอความยินยอมก็ได้ ** สำหรับบางสถาบัน วันตรวจต่อมน้ำเหลืองอาจไม่ตรงกับวันผ่าตัดเต้านมหรือวันสุ่มจัดสรร

10. เอกสารหลักของการศึกษา^[9]

เอกสารหลักที่ใช้ในการศึกษารั้งนี้ประกอบด้วย

1. โครงการวิจัย
2. รายการตรวจสอบความเหมาะสมของอาสาสมัคร (เอกสารคัดกรองอาสาสมัคร - ผนวก 3)
3. เอกสารชี้แจงข้อมูลและรายละเอียดการศึกษา (อาสาสมัครวิจัย - ผนวก 2.2)
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (อาสาสมัครวิจัย - ผนวก 2.1)
5. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (case report form - ผนวก 4)
6. เอกสารเชื่อมโยงรหัสวิจัยกับเวชระเบียนผู้ป่วย (เก็บเป็นความลับ - ผนวก 5)

11. การสุ่มและการปิดบังการจัดสรร

จะจัดสรรแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบโดยสุ่มด้วยคอมพิวเตอร์ (computerized randomized treatment allocation) อาศัยโปรแกรมสถิติที่ใช้อย่างแพร่หลาย (หัวข้อที่ 19) มีการสุ่มเป็นบล็อก (blocked randomization) เพื่อให้จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันมากเกินไป และ จะแยกสุ่มตามสถาบันและวิธีผ่าตัด (stratified randomization by institution and surgical procedure) เพราะสถาบันและวิธีผ่าตัดอาจเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการศึกษา และเพื่อไม่ให้ความผิดพลาดในการจัดสรรการรักษาที่เกิดในสถาบันหนึ่งๆ ส่งผลกระทบไปยังสถาบันอื่นๆ

วิธีผ่าตัดจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก สำหรับการแยกสุ่ม (stratified randomization by surgical procedure) กล่าวคือ แบ่งเป็นการผ่าตัดเต้านมออกหมด (total mastectomy) การผ่าตัดสงวนเต้านม (breast conserving surgery) โดยการผ่าตัดเต้านมออกหมดอาจสร้างเต้านมใหม่ในทันที (total mastectomy with immediate breast reconstruction) หรือไม่ก็ได้ และการผ่าตัดสงวนเต้านมนั้น ก็อาจมีการเสริมเต้านม (breast conserving surgery with immediate augmentation) ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้เช่นกัน แต่ทั้งนี้ต้องได้รับการขออนุญาตที่เต้านมเพื่อการรักษาหากมีการสงวนเต้านม ตามแนวทางสากลของการรักษามะเร็งเต้านม

การปิดบังการจัดสรรแบ่งกลุ่ม (concealment of allocation) ไม่ให้ผู้วิจัยทราบนั้น มีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันการเกิดอคติในการดูแลรักษา (รวมถึงอคติในการคัดเลือก) อาสาสมัครก่อนแบ่งกลุ่ม วิธีที่ดีที่สุดคือ สร้างหน่วยงานกลาง (ศูนย์บริหารจัดการข้อมูลโครงการ ดูหัวข้อ 18) เพื่อเก็บรักษารายการจัดสรรที่กำหนดขึ้นให้เป็นความลับ ตั้งแต่ก่อนสรรหาอาสาสมัคร และให้หน่วยงานกลางเปิดเผยการจัดสรรว่าอาสาสมัครจะอยู่ในกลุ่มใด เมื่อถึงเวลาที่ต้องแบ่งกลุ่ม โดยให้ ศัลยแพทย์ติดต่อหน่วยงานกลางโดยตรง (เช่นทางอินเทอร์เน็ต หรือโทรศัพท์)

แต่ในการศึกษานี้จะต้องอาศัยการปิดบังอีกวิธีหนึ่ง ซึ่งมีความเหมาะสมในทางปฏิบัติมากกว่า กล่าวคือ ให้จัดของที่บ่งชี้ใส่เอกสารระบุถึงการจัดสรรพร้อมรหัสอาสาสมัคร เรียงเป็นลำดับและให้เปิดตามลำดับนั้น แล้วส่งเป็นชุดๆ ละหลายๆ ของให้แก่แต่ละสถาบัน แล้วให้เปิดของเมื่อถึงเวลาแบ่งกลุ่ม เมื่อหมดของแล้วต้องขอของชุดใหม่ต่อไป จนครบจำนวนอาสาสมัครตามที่มอบหมายให้สถาบันนั้นๆ จัดหา หรือจนเมื่อโครงการยุติลง ขอบเสียของวิธีนี้คือต้องป้องกันมิให้บุคคลใดๆ ของแต่ละสถาบัน เปิดของเผยการจัดสรรก่อนเวลาอันเหมาะสม

12. การสรรหาอาสาสมัครวิจัย และขอความยินยอมเข้าร่วมวิจัย

การสรรหาอาสาสมัครเริ่มตั้งแต่การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะต้น และแพทย์ผู้รักษาส่งตัวผู้ป่วยให้ผู้ป่วยวิจัย (ซึ่งไม่ควรเป็นหนึ่งในคณะแพทย์ผู้รักษา) คัดกรอง (participant screening) ประเมินความเหมาะสมเป็นอาสาสมัครในเบื้องต้น

ผู้คัดกรองอาสาสมัครควรมีสถานที่ทำการเป็นหลักแหล่ง เช่นที่ตึกผู้ป่วยนอก และคัดกรองอาสาสมัครโดยใช้รายการตรวจสอบ (checklist) ข้อมูลที่มี ถ้าผู้ป่วยมีคุณสมบัติเหมาะสมตามรายการตรวจสอบเบื้องต้น ก็ให้ผู้คัดกรองขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครจากผู้ป่วยได้

ผู้ขอความยินยอมจะต้องอธิบายรายละเอียดของการศึกษา ในทุกหัวข้อตามเอกสารชี้แจงอาสาสมัคร และใช้เวลาแก่ผู้ป่วยและญาติได้ตัดสินใจ โดยอาจนัดหมายให้ผู้ป่วยมาแสดงความยินยอมเป็นอาสาสมัครพร้อมลงนาม ในวันเตรียมผ่าตัดก็ได้ ผู้ป่วยที่ลงนามยินยอมเป็นอาสาสมัครวิจัยแล้ว แต่ยังมีคุณสมบัติไม่ครบตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก (มักเป็นเกณฑ์ที่เกี่ยวกับการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซตินเนล) ต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมจนผู้วิจัยมั่นใจว่าอาสาสมัครมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ทุกประการ มิเช่นนั้นต้องคัดผู้ป่วยออกจากการโครงการวิจัย

ในสถาบันที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซตินเนลพร้อมกับผ่าตัดเต้านมและรักแร้ ซึ่งเป็นการผ่าตัดให้เสร็จเพียงครั้งเดียว ผู้วิจัยจะมีข้อมูลครบตามเกณฑ์คัดเข้า-คัดออก ในระหว่างการผ่าตัด และต้องสุ่มจัดสรรเมื่อทราบผลตรวจต่อมน้ำเหลืองเซตินเนลในช่วงเวลาเดียวกัน จึงจำเป็นต้องขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครจากผู้ป่วยตั้งแต่อ่อนผ่าตัด แต่การขอความยินยอมในกรณีเช่นนี้ จะได้อาสาสมัครเป็นจำนวนมากที่ต้องคัดออกไปในที่สุด เพราะผลตรวจต่อมน้ำเหลืองเซตินเนลส่วนมากจะตรงกับเกณฑ์คัดออก อันจะทำให้กระบวนการขอความยินยอมจากอาสาสมัครมีประสิทธิภาพต่ำ

ในสถาบันที่ตรวจต่อมน้ำเหลืองเซตินเนลแยกจากการผ่าตัดเต้านมหรือการผ่าตัดเพิ่มเติมที่รักแร้ อาจสรรหาอาสาสมัครเมื่อนัดหมายผู้ป่วยมารับทราบผลการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซตินเนลที่ตึกผู้ป่วยนอก อันจะเป็นช่วงเวลาที่ข้อมูลครบสำหรับการตัดสินใจว่าผู้ป่วยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า-คัดออกหรือไม่ หากทำได้เช่นนี้ก็จะลดจำนวนผู้ป่วยที่ผู้วิจัยต้องขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครได้มากพอสมควร

การคัดอาสาสมัครออกจะเป็นไปตามเกณฑ์คัดเข้า-คัดออกในหัวข้อที่ 5 แต่ในกรณีที่พบในภายหลัง (หลังการสุ่มจัดสรรกลุ่ม หรือหลังการผ่าตัด) ว่าอาสาสมัครอาจมีคุณสมบัติไม่ตรงกับเกณฑ์ดังกล่าว (มักเป็นกรณีที่พบการจัดระยะโรคสูงกว่าที่กำหนดไว้ เช่น พบว่ามีมะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่นๆ แล้ว หรือผลตรวจต่อมน้ำเหลืองเซตินเนลด้วยวิธีตัดเนื้อเย็นแข็งพบต่อมน้ำเหลืองเพียง 3 เม็ดที่มีมะเร็ง แต่ผลตรวจตามวิธีปกติพบมากกว่า 3 เม็ด เป็นต้น) หรือ ในกรณีที่ผู้วิจัยสนใจจะเมดการจัดสรร ไม่ว่าด้วยเหตุผลใดก็ตาม (เช่นอาจผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ทั้งหมด ในอาสาสมัครที่ได้รับการจัดสรรให้ไม่ผ่าตัดเพิ่ม หรือให้การรักษาที่ไม่ได้กำหนดไว้ในโครงการแต่แรก เป็นต้น) **ให้คงอาสาสมัครไว้ในโครงการและติดตามอาสาสมัครดังอาสาสมัครรายอื่นๆ** อนึ่ง จะต้องบันทึกว่าเกิดการละเมิดข้อกำหนดของโครงการวิจัยพร้อมระบุเหตุผล ลงในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัยทุกครั้งที่เกิดเหตุการณ์ดังกล่าว

สำหรับกรณีอื่นๆ อันได้แก่ กรณีอาสาสมัครที่ตั้งครรภ์ตั้งแต่อ่อนการสรรหา แต่ผู้วิจัยตรวจพบภายหลังการจัดสรร อาจพิจารณาให้ยุติการติดตามอาสาสมัคร หรือในกรณีที่อาสาสมัครขอถอนตัวจากการศึกษา หรือ ถูกเชิญให้ออกจากการศึกษา หรือไม่สามารถติดตามอาสาสมัครได้อีก (loss to follow-up) หลังจากจัดสรรและผ่าตัดไปแล้ว ให้ยุติการติดตามอาสาสมัคร ณ วันที่ถอนตัว หรือวันสุดท้ายที่ติดตามอาสาสมัครได้ **โดยไม่ถอนข้อมูลของอาสาสมัครออกจากการวิเคราะห์** แต่ทั้งนี้ ในทุกกรณี จะไม่ยุติการติดตามอาสาสมัครในฐานะผู้ป่วย

13. การเปิดเผยการจัดสรร (Revealing allocated treatment)

ให้ผู้วิจัยเปิดเผยการจัดสรร (ระหว่างการศึกษา) ให้ศัลยแพทย์ทราบ ในกรณีดังต่อไปนี้

เมื่อทราบผลตรวจเนื้อเย็นแข็ง (frozen section) หรือการตรวจทางเซลล์วิทยา (lymph node imprint cytology) ว่าพบมะเร็ง ในต่อมน้ำเหลืองเซตินเนลไม่เกิน 3 เม็ด **ให้เปิดเผยการจัดสรรในห้องผ่าตัด** แล้วจึงผ่าหรือไม่ผ่าต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกให้ครบถ้วน ตามการจัดสรรนั้น

เมื่อทราบผลการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลตามปกติ (permanent section) ที่ติ๊กผู้ป่วยนอก ว่าพบมะเร็ง ในต่อมน้ำเหลืองจำนวนไม่เกิน 3 เม็ด แต่ยังไม่ได้ผ่าตัดเต้านม ถ้ายังไม่ได้ขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครวิจัย ก็ให้ขอความยินยอมให้ถูกต้อง และเปิดเผยการจัดสรร ณ ห้องผ่าตัดในวันที่ผ่าตัดเต้านมให้แก่อาสาสมัคร

เมื่อทราบผลการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลตามปกติ (permanent section) ที่ติ๊กผู้ป่วยนอก ว่าพบมะเร็ง ในต่อมน้ำเหลืองจำนวนไม่เกิน 3 เม็ด และได้ผ่าตัดเต้านมไปแล้ว และได้ขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครจากผู้ป่วยแล้ว ในกรณีนี้ให้เปิดเผยการจัดสรรที่ติ๊กผู้ป่วยนอก และแจ้งแก่ผู้ป่วยและศัลยแพทย์ว่าจะต้องรักษาอย่างไรต่อไปตามการจัดสรรนั้น หรือหากผลตรวจต่อมน้ำเหลืองระหว่างผ่าตัดเป็นผลลบเทียม และผลตรวจตามปกติกลับพบมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 3 เม็ด จะต้องนัดมาผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเพิ่ม ผู้ป่วยดังกล่าวก็เข้าเกณฑ์เป็นอาสาสมัครได้ ก็อาจขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครวิจัยที่ติ๊กผู้ป่วยนอก และเปิดเผยการจัดสรรในวันเดียวกัน

จะกำหนดรหัสอาสาสมัครเมื่อเปิดเผยการจัดสรร ยกตัวอย่างเช่น จะมีเลขรหัสบรรจุในซองที่ระบุการจัดสรร ซึ่งกำหนดและจัดทำโดยศูนย์บริหารจัดการข้อมูลโครงการวิจัย (ดูหัวข้อ 18) ผู้วิจัยจะต้องจัดทำเอกสารเชื่อมโยงรหัสอาสาสมัครกับชื่อหรือเลขโรงพยาบาลของอาสาสมัคร ดังตัวอย่างในผนวกที่ 5

การจัดสรรจะแยกตามวิธีผ่าตัด ซึ่งจะระบุไว้บนหน้าซองที่ระบุการจัดสรรนั้น เช่น หากจะเปิดเผยการจัดสรรให้กับอาสาสมัครที่ผ่าตัดเต้านมออกหมด ก็จะต้องเปิดซองที่ระบุการผ่าตัดดังกล่าว และเลือกตามลำดับที่กำหนดไว้แล้วบนหน้าซองเช่นกัน

โปรดสังเกตว่าการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลตามปกติ จะไม่รวมถึงการตรวจโดยใช้ cytokeratin antibody หรือการตัดตรวจชิ้นเนื้อด้วยความหนา (section interval) น้อยกว่าปกติ และต่อมที่พบเพียง isolated cells (< 0.2 มม) จะไม่ถือว่าพบมะเร็ง (ไม่ใช่ pN1 ตามระบบ AJCC, 7th edition) นอกจากนี้ ในทางปฏิบัติศัลยแพทย์ผู้วิจัยรวม อาจคัดผู้ป่วยที่มี micrometastasis กล่าวคือมีมะเร็งขนาดน้อยกว่า 2 มมในต่อมน้ำเหลืองที่นำมาตรวจ นอกจากการศึกษาที่ได้ โดยถือว่าเป็นการกระจายที่บ่งชี้ว่าไม่ต้องผ่าตัดเพิ่มเติมที่รักแร้

ในโครงการนี้ จะใช้คำว่า *สุ่มจัดสรร* กับ *เปิดเผยการจัดสรรระหว่างการวิจัย* ในความหมายเดียวกัน เพื่อให้ง่ายต่อการบรรยาย สำหรับการเปิดเผยการจัดสรรหลังยุติการศึกษาหรือเมื่อยุติการติดตามอาสาสมัคร จะหมายถึงการเปิดเผยต่ออาสาสมัครวิจัยและผู้ที่เกี่ยวข้องถูกอำพรางระหว่างการวิจัย จึงไม่มีความหมายเหมือน *สุ่มจัดสรร*

14. วิธีและขั้นตอนการผ่าตัด^[10]

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (sentinel lymph node excision) ต้องใช้วิธีที่เป็นมาตรฐานและเป็นที่ยอมรับของทุกสถาบันที่ร่วมวิจัย ศัลยแพทย์ผู้ร่วมวิจัย ต้องมีประสบการณ์ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลไม่น้อยกว่า 30 ราย^[10-11]

สารตามรอยและวิธีฉีด (tracer substance and injection technique) ใช้สาร isosulfan blue 1% ในปริมาณ เช่น 0.5 ถึง 5 มล หรือ สารคอลลอยด์ที่ติดสลาด้วยสารกัมมันตรังสี เทคโนโลยีเนียม 99m (colloid substances tagged with radioactive technetium-99m) 0.2 ถึง 0.4 mCi หรือทั้งสองอย่าง หรือใช้สารตามรอยอื่นๆ ที่ยอมรับในระดับสากลก็ได้ (เช่น indocyanine green, patent blue dye เป็นต้น) ฉีดรอบลานนม (periareolar) เข้าผิวหนังหรือใต้ผิวหนัง (intradermal or subdermal)^[12] หรือรอบก้อนมะเร็ง (peritumoral) หรือฉีดรวมหลายวิธี

การระบุต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (identification of sentinel lymph nodes) จะอาศัยการติดสีที่ต่อมน้ำเหลือง หรือการติดสีที่ท่อน้ำเหลืองที่ต่อกับต่อมน้ำเหลืองนั้น หรือ อาศัยการวัดปริมาณกัมมันตรังสีที่ต่อมน้ำเหลืองหรือบริเวณรอบต่อมน้ำเหลือง อันจะสังเกตได้ระหว่างผ่าตัด หรือ จะอาศัยขนาดและความแข็งและการพบจุดมะเร็งในต่อมน้ำเหลือง

เมื่อสังเกตด้วยตาเปล่า (gross pathology) หรืออาศัยหลายๆ วิธีร่วมกัน ก็ได้ ทั้งนี้ ควรฉีดสาร blue dye ทันทีก่อนผ่าตัดแต่ต้องตามด้วยการนวดเต้านมประมาณ 3 ถึง 5 นาที สำหรับสารคอลลอยด์กัมมันตรังสี จะต้องฉีดก่อนผ่าตัดไม่น้อยกว่า 2 ชม

การระบุต่อน้ำเหลืองเซนติเนลด้วยการวัดปริมาณกัมมันตรังสีนั้น อาจอาศัยต่อน้ำเหลืองที่มีปริมาณกัมมันตรังสีสูงสุด เป็นตัวเปรียบเทียบ ถ้าปริมาณกัมมันตรังสีของต่อน้ำเหลือง มีความมากกว่าร้อยละ 10 ของปริมาณสูงสุด ("10 percent rule")^[13] ให้ถือว่าต่อนดังกล่าวเป็นต่อนเซนติเนล เป็นต้น

ขั้นตอนผ่าตัด หลังฉีดสารตามรอยแล้ว ศัลยแพทย์ จะเลาะต่อน้ำเหลืองเซนติเนลก่อนหรือหลังการผ่าตัดเต้านมก็ตามแต่ และจะระงับความรู้สึกระหว่างผ่าตัดต่อนเซนติเนลด้วยยาระงับความรู้สึกเฉพาะที่ (local anesthesia)^[14,15] หรือระงับทั่วตัว (general anesthesia) ก็ได้ และให้ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาได้ 1 ใน 3 วิธี ดังต่อไปนี้ กล่าวคือ ตรวจทางเซลล์วิทยา (lymph node imprint cytology) ตรวจตัดเนื้อเย็นแข็ง (frozen section) หรือตรวจเนื้อเยื่อตามปกติ (permanent section) อย่างไรก็ตาม การตรวจ 2 วิธีแรกนั้นเป็นการตรวจอย่างรวดเร็ว จึงต้องได้รับการยืนยันผลด้วยวิธีตรวจตามปกติเสมอ

การตรวจต่อน้ำเหลืองเซนติเนล 2 วิธีแรกนั้น ทำได้ระหว่างการผ่าตัด ศัลยแพทย์ผู้วิจัยสามารถสัมผัส (เปิดเผย) จัดสรรวิธีผ่าตัดที่รักแร้ทันทีที่ทราบผลตรวจ ถ้าผลตรวจไม่พบมะเร็ง หรือพบมะเร็งในต่อนไม่เกิน 3 เม็ดและผู้ป่วยได้รับการสัมผัสจัดสรรให้ไม่ต้องผ่าตัดที่รักแร้เพิ่ม ศัลยแพทย์ก็สามารถยุติการผ่าตัดที่รักแร้ได้ แต่ถ้าพบมะเร็งในต่อนมากกว่า 3 เม็ดหรือพบไม่เกิน 3 เม็ดแต่ได้รับการสัมผัสให้ได้รับการผ่าตัดเพิ่ม ให้ศัลยแพทย์ผ่าตัดต่อน้ำเหลืองรักแร้ที่เหลือออกหมดตามวิธีมาตรฐาน ทั้งนี้การผ่าตัดต่อน้ำเหลืองออกหมด หมายถึงการเลาะต่อน้ำเหลืองระดับ 1 ระดับเดียว หรือทั้งระดับ 1 และ 2 ก็ได้

ถ้าผู้วิจัยทราบผลตรวจต่อนเซนติเนลที่ตรวจด้วยวิธีตามปกติ ซึ่งทราบหลังการผ่าตัดที่รวมการผ่าตัดเต้านมไปแล้วหลายวัน และพบว่าต่อนเซนติเนลไม่เกิน 3 เม็ดที่มีมะเร็งกระจายไปถึง ให้สัมผัสจัดสรรการผ่าตัดที่รักแร้ได้ ทันทีที่ทราบผล แล้วจึงนัดหมายอาสาสมัครมาผ่าตัดเพิ่มเติมตามการจัดสรรนั้น แต่ถ้ายังไม่ได้ผ่าตัดเต้านมให้สัมผัสจัดสรรเมื่อนัดหมายผู้ป่วยมาผ่าตัดเต้านม (ดูหัวข้อที่ 13 ประกอบด้วย)

การผ่าตัดที่เต้านม ประกอบด้วยวิธีผ่าตัด 2 วิธี^[10] กล่าวคือ การสงวนเต้านม (ซึ่งจะต้องฉายรังสีที่เต้านมทุกราย) การตัดเต้านมออกหมด โดยจะเสริมสร้างเต้านมในทันทีหรือไม่ก็ตาม ทั้งนี้การเลือกวิธีผ่าตัดให้เป็นไปตามข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดแต่ละวิธี หรือตามความต้องการของอาสาสมัครและศัลยแพทย์ สำหรับการผ่าตัดสงวนเต้านมที่ใช้สายลวดนำทาง (needle-guided excision) ควรถ่ายรูปรังสีขึ้นเนื้อที่ตัดออกเพื่อยืนยันว่าได้ตัดรอยโรคออกอย่างสมบูรณ์ และควรระบุขอบเขตของชิ้นเนื้อที่ผ่าจากเต้านมทุกชิ้นอย่างชัดเจน (clear margin identification)

ข้อมูลเกี่ยวกับการผ่าตัดที่ต้องบันทึกในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย ประกอบด้วย วันที่ผ่าตัดครั้งแรกและวิธีผ่าตัด วันที่ผ่าตัดครั้งต่อไปและวิธีผ่าตัดครั้งต่อไป (เฉพาะที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านมในการวิจัยนี้) วันที่เปิดเผยการจัดสรรและกลุ่มที่อาสาสมัครได้รับจัดสรร (allocated treatment) การผ่าตัดตรวจชิ้นเนื้อก่อนจัดสรร (เฉพาะที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านม) วิธีผ่าตัดต่อนเซนติเนล วิธีตรวจต่อนเซนติเนล (วิธีทางเซลล์วิทยา วิธีตัดตรวจเนื้อเยื่อแข็ง หรือ วิธีปกติ) สำเนาบันทึกการผ่าตัด (operative note) วิธีผ่าตัดเต้านม ผลตรวจต่อน้ำเหลืองเซนติเนลเบื้องต้น (เซลล์วิทยา หรือเนื้อเยื่อแข็ง) ผลตรวจต่อน้ำเหลืองแบบถาวร (permanent section) ผลตรวจต่อน้ำเหลืองรักแร้ที่เหลือ จำนวนต่อน้ำเหลืองทั้งหมด จำนวนต่อน้ำเหลืองที่พบมะเร็ง แยกเป็นต่อนเซนติเนลและต่อนรักแร้ที่เหลือ จำนวนต่อน้ำเหลืองเซนติเนลที่พบ micrometastasis ผลตรวจมะเร็งที่เต้านมอย่างละเอียด รวมถึง ขนาด ขอบชิ้นเนื้อ (surgical margin) ชนิดมะเร็ง (histological type) เกรด (grade) ตัวชี้วัดทางจุลพยาธิวิทยาและฮิสโตเคมีที่ตกลงกันได้ (ดูหัวข้อที่ 24) ทั้งนี้ ต้องบันทึกข้อมูลการผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านม ทุกครั้งที่มีการผ่าตัดดังกล่าว และถ้าต้องยุติการติดตามอาสาสมัครก่อนยุติการศึกษา ให้ระบุสาเหตุด้วย (ดูหัวข้อที่ 12)

15. การอำพราง (Blinding) ผู้ประเมิน อาสาสมัครวิจัย และผู้วิเคราะห์ข้อมูล

การอำพรางทั้งผู้ประเมินอาสาสมัคร และอาสาสมัครหลังการจัดสรรและการผ่าตัดนั้น มีวัตถุประสงค์เพื่อไม่ให้เกิดอคติในการประเมินผลลัพธ์ที่มีคุณสมบัติเชิงอัตวิสัย (subjective outcome measures) เช่น อาการปวด ตึง แสบที่บริเวณผ่าตัด เป็นต้น สำหรับการอำพรางผู้วิเคราะห์ข้อมูล ก็เพื่อมิให้เกิดอคติในการหาวิธีวิเคราะห์ที่จะทำให้วิธีผ่าตัดใดก็ตามมีความด้อยหรือเด่นกว่าอีกวิธีหนึ่ง

การอำพรางอาสาสมัคร ทำได้เฉพาะในกรณีที่ผู้จัดสรรการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ขณะที่อาสาสมัครได้รับยาระงับความรู้สึกทั่วตัวเท่านั้น และได้รับการผ่าตัดทั้งที่ด้านมและรักแร้ในเวลาเดียวกัน ซึ่งจะต้องไม่แจ้งการจัดสรรดังกล่าวให้อาสาสมัครทราบจนยุติการศึกษา และอาสาสมัครต้องยินยอมให้มีการอำพรางเกิดขึ้น

การอำพรางผู้ประเมินอาสาสมัครหลังผ่าตัด ทำได้โดยไม่ให้ผู้ประเมินทราบวิธีผ่าตัดที่รักแร้

การอำพรางผู้วิเคราะห์ข้อมูล ทำโดยห้ามมิให้ผู้บันทึกข้อมูลระบุลงในข้อมูลที่จัดให้วิเคราะห์ว่าอาสาสมัครท่านใดอยู่ในกลุ่มรักษาใด ด้วยการบันทึกรหัสรักษาแทนวิธีรักษา

การอำพรางผู้ประเมินอาสาสมัครหลังผ่าตัดอาจทำไม่ได้ในทุกสถาบันด้วยเหตุผลใดก็ตาม แต่ไม่น่ามีผลกระทบต่อผลลัพธ์หลัก กล่าวคือ การเสียชีวิตและการเกิดมะเร็งปรากฏซ้ำที่พิสูจน์ด้วยผลพยาธิวิทยาหรือการตรวจทางรังสี ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่ไม่น่ามีอคติเข้ามาเกี่ยวข้องได้ เพราะทั้งพยาธิแพทย์และรังสีแพทย์ที่อ่านผลก็มักไม่ทราบวิธีผ่าตัดที่รักแร้ และไม่มีส่วนได้ส่วนเสียกับการวิจัยนี้

16. การติดตามอาสาสมัครวิจัย

การติดตามอาสาสมัครจะเป็นไปตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เช่น ตามแนวทางปฏิบัติ (guidelines) ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (National Cancer Institute, NCI) หรือ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (www.nccn.org) สำหรับมะเร็งเต้านม หรือแนวทาง European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)^[10] หรือของ National Institute of Clinical excellence (NICE)^[16]

ข้อมูลที่จะบันทึกในช่วงติดตามอาสาสมัคร ประกอบด้วย วันที่นัดหมายหรือติดตาม (ทุกครั้ง) การจัดระยะโรคจากข้อมูลทางพยาธิวิทยา ผลตรวจทางรังสีวิทยา หรือทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ หรืออื่นๆ ที่ใช้ประเมินการแพร่กระจายหรือการลุกลามของโรค (ถ้ามี) ผลตรวจร่างกาย ผลตรวจทางรังสีวิทยา และห้องปฏิบัติการ และอื่นๆ ตามมาตรฐานวิชาชีพหรือที่ตกลงร่วมกัน วันที่พบภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดและภาวะแทรกซ้อนนั้น วันที่ถอดสายระบายน้ำเหลือง ผลของการวัดหรือประเมินภาวะแทรกซ้อนทุกครั้งที่ตรวจ ระบุการรักษาสมทบ (adjuvant therapy) ทุกชนิด (วันที่เริ่ม สูตรที่ให้ ภาวะแทรกซ้อนและการแก้ไข วันที่สิ้นสุด) วันที่มั่นใจว่าพบโรคปรากฏซ้ำ ให้ระบุลักษณะโรคปรากฏซ้ำและผลตรวจทางพยาธิวิทยา(ถ้ามี) การประเมินการกระจายและลุกลามของโรคปรากฏซ้ำ ด้วยวิธีรังสีวิทยาและอื่นๆ วันที่เกิดโรคมะเร็งปฐมภูมิใหม่ ทั้งที่เต้านมและที่อวัยวะอื่นๆ (ระบุและบรรยาย) พร้อมระบุระยะของโรคมะเร็งปฐมภูมิใหม่ วันที่นัดหมายครั้งสุดท้ายพร้อมผลตรวจผู้ป่วยก่อนการศึกษายุติ วันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตและสาเหตุการเสียชีวิต และทำายสุด วันที่ยุติการติดตามอาสาสมัครพร้อมเหตุผล

จะต้องซักประวัติ ตรวจร่างกายอาสาสมัครและสำรวจบริเวณผ่าตัดว่ามีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นหรือไม่ จะต้องระบุแยกว่าเกิดที่แผลหน้าอก ที่เต้านม ที่รักแร้ หรือ ที่แขน ข้างผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อนที่สนใจ ประกอบด้วย แผลผ่าตัดแยก (wound dehiscence) การติดเชื้อบริเวณผ่าตัด (surgical site infection) เลือดคั่งที่บริเวณผ่าตัด (wound hematoma) ภาวะน้ำเหลืองคั่ง (seroma) ที่บริเวณผ่าตัด (นิยามว่าเกิดหลังถอดสายระบายและจำเป็นต้องเจาะออก และเจาะได้ปริมาณมากกว่า 50 มล.) ความรู้สึกชา เสียว ปวด ตึง ที่รักแร้บริเวณผ่าตัด (วัดด้วย visual analogue scale) ภาวะแขนบวม น้ำเหลืองภาวะติดเชื้อที่แขนข้างผ่าตัด (เช่น cellulitis)

การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการและรังสีวิทยาที่เป็นประจำ (routine radiologic and laboratory follow-up) ได้แก่ การตรวจบริเวณผ่าตัดเต้านม เต้านมตรงข้าม แขนข้างผ่าตัด การตรวจท้อง การตรวจการทำงานของตับ การตรวจภาพรังสีปอด และการตรวจแมมโมแกรมประจำปี ต้องทำตามมาตรฐานเวชปฏิบัติ แต่ไม่จำเป็นต้องบันทึกในแบบฟอร์มเก็บข้อมูล

ภาวะแขนบวมน้ำเหลือง (lymphedema of the arm) หมายถึง ภาวะบวมกดไม่บุ๋มตลอดแขนจนถึงมือ ข้างเดียวกับที่มีการผ่าตัดเต้านมและรักแร้ อาจบวมมากหรือน้อยหรือบวมมากเฉพาะส่วนบนของแขนก็แล้วแต่ อาจเกิดตามหลังการออกแรงหรือเป็นแผลอักเสบติดเชื้อที่แขนดังกล่าว การบวมน้ำเหลืองอาจยุบลงหรือเพิ่มมากขึ้นตามการใช้งานของแขน แต่มักไม่ยุบจนขนาดแขนเป็นปกติ สามารถใช้แถบวัด (measuring tape) วัดการบวมน้ำเหลืองที่บริเวณต้นแขนส่วนปลาย (เหนือศอก 10 ซม.)^[10] โดยวัดเป็นเส้นรอบวง (arm circumference)

มะเร็งปรากฏซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence) หมายถึง รอยโรคเป็นตุ่ม ปุ่ม เม็ด (nodule) ก้อน (mass) หรือเป็นปื้นแข็งแดง พบหนึ่งจุดหรือมากกว่า แต่ไม่เกินขอบเขตการผ่าตัดเดิม อาจพบที่บริเวณแผลผ่าตัด เนื้อเต้านมที่อนุรักษ์ไว้ รักแร้ ต่อมน้ำเหลืองเหนือกระดูกไหปลาร้า ต่อมน้ำเหลืองข้างกระดูกหน้าอก ด้านที่ผ่าตัดเต้านม แต่ถ้าพบรอยโรคเลยไปด้านตรงข้ามกับข้างผ่าตัด และเห็นชัดว่าต่อเนื่องไปกับรอยโรคที่เกิดที่แผลผ่าตัด ถือว่าเป็นมะเร็งปรากฏซ้ำที่อวัยวะอื่น ทั้งนี้ ต้องมีผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่ระบุว่ามะเร็งเต้านมปรากฏซ้ำร่วมด้วยเสมอพร้อมบรรยายผลตรวจทางคลินิก ในกรณีที่พบมะเร็งที่เต้านมตรงข้ามโดยไม่มียอยโรคปรากฏซ้ำที่บริเวณแผลผ่าตัด ให้ระบุเพียงว่าเป็นมะเร็งเต้านมข้างตรงข้าม (contralateral breast cancer) โดยยังไม่ต้องวินิจฉัยว่าเป็นการปรากฏซ้ำหรือเป็นมะเร็งปฐมภูมิ ยกเว้นมีเหตุผลประกอบ

มะเร็งปรากฏซ้ำที่อวัยวะอื่น (distant recurrence or metastasis) หมายถึง ตุ่ม เม็ด หรือ ก้อนมะเร็ง พบที่อวัยวะนอกบริเวณเต้านม โดยพบได้ที่ ผิวหนังและต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้าม ที่กระดูก ปอด ตับ สมอง รังไข่ และที่อวัยวะอื่นๆ อาจตรวจพบโดยการตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือการตรวจทางรังสีวิทยา **แต่ต้องมีผลตรวจทางรังสีวิทยาสนับสนุนการวินิจฉัยเป็นอย่างน้อย** ก่อนเริ่มรักษา ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องเจาะหรือผ่าเอาก้อนออกไปตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อการวินิจฉัย หรือเพื่อการรักษา หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน ทั้งนี้ต้องบรรยายสิ่งตรวจพบตามที่กำหนดในแบบฟอร์มอันประกอบไปด้วยขนาดและจำนวนก้อน และต้องไม่ใช่อาการเป็นตัวระบุวันที่ปรากฏโรคซ้ำ^[10]

การเกิดมะเร็งปฐมภูมิที่เต้านมตรงข้าม (contralateral primary breast cancer) หมายถึงการพบมะเร็งเต้านมที่ด้านตรงข้ามกับมะเร็งเต้านมที่พบก่อนและได้เริ่มรักษาไปแล้ว (ถ้าพบร่วมกันหรือก่อนการรักษาให้ถือว่าเป็นมะเร็งเต้านม 2 ข้าง หรือ bilateral breast cancer) และมีหลักฐานว่ามะเร็งที่พบใหม่ไม่น่าจะลามมาจากข้างที่เป็นอยู่ก่อน เช่น^[10] เป็นมะเร็งแบบไม่ลุกลาม (non-invasive cancer) หรือมีลักษณะจุลพยาธิวิทยาไม่เหมือนกัน (tumor type, invasiveness) การแสดงออกของตัวจับฮอร์โมน และตัววัดทางฮิสโตเคมีที่แตกต่างกัน เป็นต้น และต้องบันทึกการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปฐมภูมิพร้อมเหตุผลที่วินิจฉัยเช่นนั้น

ระยะเวลารอดชีพ (survival time) จะวัดจากวันที่ผ่าตัดเต้านมจนถึงวันที่เสียชีวิต

ระยะเวลาเกิดมะเร็งปรากฏซ้ำ (time to recurrence) จะวัดจากวันที่ผ่าตัดเต้านมจนถึงวันแรกที่พบรอยโรค (พบโดยอาสาสมัครหรือแพทย์ก็ได้ และเป็นไปตามนิยามที่กำหนดไว้) ที่มีโอกาสสูงหรือได้พิสูจน์แน่ชัดว่าเป็นมะเร็งปรากฏซ้ำ

ระยะเวลารอดชีพโดยปราศจากโรค (disease-free survival time) วัดจากวันที่ผ่าตัดเต้านมจนถึงวันแรกที่พบรอยโรคหรือวันที่เสียชีวิต แล้วแต่ว่าเหตุการณ์ใดจะเกิดก่อน

การสืบค้นทางรังสีวิทยาและทางห้องปฏิบัติการ เมื่อสงสัยว่าพบมะเร็งปรากฏซ้ำ ประกอบด้วยการถ่ายภาพรังสีปอด (chest radiograph) การตรวจตับด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (liver ultrasound) การตรวจกระดูก (bone radiograph และ radionuclide bone scan) การถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ของทรวงอกและช่องท้อง (computerized

tomography of the chest and abdomen) การถ่ายภาพเอ็มอาร์ของเต้านม ทรวงอก และช่องท้อง (magnetic resonance imaging of the breast, chest and abdomen) การตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาวและปริมาณเม็ดเลือดแดง (complete blood count) การตรวจการทำงานของตับ (liver function test) การตรวจสารส่อมะเร็ง (tumor markers) ในเลือด เป็นต้น แต่จะลงบันทึกในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลเฉพาะผลตรวจทางรังสีที่ให้การวินิจฉัยขั้นสุดท้าย (definitive diagnosis)

จะนัดหมายอาสาสมัครมาตรวจหลังผ่าตัดอย่างน้อยปีละ 2 ครั้งในช่วงเวลา 2 ปีแรก และจะนัดหมายอย่างน้อยปีละ 1 ครั้งหลังจากปีที่ 2 จนถึงสิ้นสุดการศึกษา^[10] จะติดตามอาสาสมัครแต่ละรายเป็นเวลาอย่างน้อย 3 ปีและอย่างมาก 6 ปี ขึ้นกับจุดเวลาที่สรรหาอาสาสมัครได้

การติดตามอาสาสมัครที่ไม่มาตามนัดหมาย ประกอบด้วยการโทรศัพท์ ณ วันที่กำหนดนัดหมาย หรือการส่งจดหมาย ตามหมายเลขโทรศัพท์และที่อยู่ที่อาสาสมัครมอบให้ไว้ ทั้งนี้จะมีระบุไว้ในกระบวนการขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครว่าจะมีการติดตามอาสาสมัครด้วยวิธีเหล่านี้หากอาสาสมัครไม่มาตรวจตามนัดหมาย

เมื่อถึงวันยุติหรือสิ้นสุดการศึกษา จะบอกกล่าวแก่อาสาสมัครและแจ้งผลการศึกษาให้อาสาสมัครทราบ หากอาสาสมัครต้องการ พร้อมเปิดเผยการจัดสรร และจะขอความยินยอมจากอาสาสมัครเพื่อติดตามอาสาสมัครต่ออีกระยะหนึ่ง ซึ่งจะกำหนดในภายหลัง

17. การยกเลิกความเป็นอาสาสมัครวิจัยและยุติการติดตามอาสาสมัคร

จะยกเลิกความเป็นอาสาสมัครและยุติการติดตามอาสาสมัคร (หลังจากสุ่มจัดสรรวิธีผ่าตัดไปแล้ว) ในกรณีดังต่อไปนี้ได้แก่

การยุติตามกำหนด

1. อาสาสมัครเสียชีวิต
2. ยุติโครงการหรือสิ้นสุดการศึกษา

การยุติไม่ตรงตามกำหนด

3. อาสาสมัครถอนตัว
4. ผู้วิจัยเชิญอาสาสมัครออกจากการเป็นอาสาสมัคร ด้วยเหตุผลใดก็ตาม
5. ติดตามอาสาสมัครไม่ได้

อย่างไรก็ตามถ้าอาสาสมัครยังไม่เสียชีวิต อาสาสมัครจะยังได้รับการติดตามต่อไปในฐานะผู้ป่วย ในกรณีที่สิ้นสุดการศึกษาแล้วแต่ยังต้องติดตามอาสาสมัคร (เป็นการศึกษาต่อแบบสังเกตการณ์) ผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากอาสาสมัครเพื่อเก็บบันทึกข้อมูลต่อ อนึ่ง เมื่อยุติการติดตามอาสาสมัคร (ในฐานะเป็นอาสาสมัครวิจัย) ผู้วิจัยจะเปิดเผยการสุ่มจัดสรรวิธีผ่าตัดให้อาสาสมัครทราบ (ในกรณีที่อาสาสมัครยังไม่ทราบ)

18. การตรวจสอบและการประกันคุณภาพข้อมูล^[2]

ผู้วิจัยจะต้องบันทึกข้อมูลในแบบฟอร์มกระดาษที่กำหนดและจัดพิมพ์โดยศูนย์บริหารจัดการข้อมูลของโครงการวิจัย ตั้งอยู่ที่หน่วยระบาดวิทยาคลินิก สำนักงานวิจัย รพ.รามาธิบดี ตามแบบฟอร์มในผนวก 3 ของโครงการฯ โดยศูนย์บริหารจัดการฯ จะส่งแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลดังกล่าว ไปยังสถาบันหรือโรงพยาบาลที่ผู้วิจัยแต่ละท่านสังกัดเป็นงวดๆพร้อมกับของทึบแสงที่บรรจุการสุ่มจัดสรรวิธีผ่าตัดแล้ว แยกตามวิธีผ่าตัดเต้านม และรหัสอาสาสมัครที่ทางศูนย์บริหารฯ กำหนดให้

ผู้วิจัยจะต้องส่งแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลที่กรอกแล้ว มายังศูนย์บริหารจัดการข้อมูลของโครงการวิจัยทุก 1 เดือน เพื่อให้ศูนย์บริหารฯ ได้ตรวจสอบข้อมูลและแก้ไขข้อมูลได้ทันทั่วทั้งที่ ศูนย์บริหารฯ จะมีหน้าที่ถ่ายทอดข้อมูลจากแบบฟอร์มกระดาษ ไปเป็นข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

ข้อมูลที่ส่งแบ่งเป็น 4 ประเภท ได้แก่

1. ชุดแรก ข้อมูลปฐมภูมิ ประกอบไปด้วยแบบฟอร์มคัดกรองอาสาสมัคร (ผนวก 3) สำเนาหนังสือยินยอมเป็นอาสาสมัครวิจัย (ผนวก 2.2) แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (CRF) 1 ถึง 3 (ผนวก 4) และสำเนาใบรายงานผ่าตัดรวบรวมส่งทุกเดือน
2. ชุดที่สอง ข้อมูลการรักษาเสริม และการผ่าตัดเสริม ได้แก่ CRF 4 ถึง 6 (ผนวก 4) ให้แยกส่งได้ รออนบันทึกครบในแต่ละรายการแล้วรวบรวมส่งทุกเดือน เช่น สามารถแยกส่งข้อมูลการรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อน (ซึ่งแยกส่งตามเคมีบำบัดแต่ละชุดได้เช่นกัน) แล้วส่งข้อมูลการรักษาด้วยยาอะโรบิคในภายหลังได้ เป็นต้น (โดยใช้ CRF 4 หนึ่งแผ่นต่อการรักษาเสริมแต่ละวิธี)
3. ชุดที่สาม ข้อมูลติดตามผลการรักษา ได้แก่ CRF 7 (มีสองหน้า, ผนวก 4) ให้ใช้ประเมินอาสาสมัครทุกครั้งที่มารับการติดตามการรักษา โดยรวบรวมส่งทุกเดือนที่มีข้อมูลเข้ามา
4. ชุดที่สี่ ข้อมูลผลลัพธ์ หรือ ข้อมูลชุดสุดท้ายที่ติดตามได้ ได้แก่ CRF 8 ถึง 9 (ผนวก 4) หากเกิดเหตุการณ์ติดตามให้บันทึกลงใน CRF 8,9 ถึงแม้ว่าจะไม่ได้มีเหตุการณ์ใดๆ ที่ถือเป็นผลลัพธ์เกิดขึ้นเลยก็ตาม แล้วรวบรวมส่งทุกเดือนเช่นกัน หากมีการละเมิดโครงการ ให้ส่ง CRF 9 โดยลงข้อมูลเฉพาะข้อที่ 10 (แต่ยังไม่ยุติการติดตาม)

เมื่อถึงวันยุติโครงการตามกำหนด ซึ่งศูนย์บริหารจัดการข้อมูลจะเป็นผู้ประสานงานแจ้งวันยุติโครงการเมื่อใกล้ถึงวันดังกล่าวให้ผู้วิจัยทุกคน ให้ผู้วิจัยส่งแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัยที่ยังค้างอยู่ คืนให้หมด ซึ่งน่าจะเป็น CRF 4,8,9 โดยลงบันทึกข้อมูลที่มีให้ครบ หากไม่มีข้อมูล เช่น หากยังไม่ถึงวันที่ให้การรักษาเสริมครบ ก็ไม่ต้องบันทึกว่าให้ครบหรือไม่ครบ เป็นต้น

ในขณะที่ผู้ช่วยวิจัยของแต่ละสถาบันเป็นผู้ลงบันทึกข้อมูล นักสถิติและผู้วิจัยที่เป็นผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับมะเร็งเต้านมของแต่ละสถาบัน ที่ไม่ได้ตรวจประเมินอาสาสมัคร อาจตรวจสอบข้อมูลเอง โดยตรวจได้ในสองลักษณะ กล่าวคือ ตรวจว่าข้อมูลกลมกลืนกันดี (consistency) หรือไม่ และตรวจว่าได้ลงบันทึกข้อมูลอย่างถูกต้องหรือไม่

นักสถิติจะเป็นผู้ตรวจความกลมกลืนกันของข้อมูล โดยตรวจว่าข้อมูลแต่ละชิ้นมีค่าที่ผิดเพี้ยนไปจากความเป็นจริงหรือจากแนวโน้มหลักของข้อมูลหรือแม้แต่เกณฑ์คัดเข้าคัดออกของการศึกษา หรือไม่ ยกตัวอย่างเช่น ถ้าพบว่าขนาดของก้อนมะเร็งของอาสาสมัครรายหนึ่งมีค่าเป็น 15 ซม ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของขนาดก้อนอยู่ที 2.5 ซม ต้องพิจารณาว่าได้ลงข้อมูลผิด หรือเกิดการละเมิดข้อกำหนดของโครงการหรือไม่ หรือในกรณีที่พบว่าวันที่โรคปรากฏชัด เกิดก่อนวันที่ผ่าตัดเต้านม แสดงว่าต้องมีการลงข้อมูลวันที่ผิดเป็นแน่ เป็นต้น

ผู้วิจัยอาจจะตรวจสอบการลงบันทึกข้อมูลโดยเปรียบเทียบข้อมูลในแบบฟอร์มกระดาษกับเวชระเบียนหรือเทียบกับข้อมูลอาสาสมัครในฐานข้อมูลอื่น ๆ ของโรงพยาบาลนั้น ๆ และเปรียบเทียบระหว่างข้อมูลในแบบฟอร์มกระดาษกับข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ผู้วิจัยจะใช้วิธีสุ่มข้อมูลอาสาสมัครมาตรวจสอบก็ได้ แต่ควรสุ่มมาตรวจไม่น้อยกว่า ร้อยละ 10 ของข้อมูลที่ได้บันทึกแล้วทั้งหมด นอกจากนี้อาจมีผู้แทนของคณะผู้วิจัย ที่แต่งตั้งโดยคณะผู้วิจัย มาสำรวจสถาบันแต่ละแห่งเพื่อตรวจสอบความถูกต้องของการบันทึกข้อมูล รวมไปถึงขั้นตอนวิธีวิจัยและการละเมิดโครงการ อีกด้วย

หากเป็นไปได้ ควรมีการประชุมระหว่างนักสถิติของศูนย์บริหารข้อมูลของโครงการฯ กับผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยของทุกสถาบัน ทุกๆ 1 เดือน เพื่อแก้ไขปัญหาในการเก็บบันทึกข้อมูลหรือแจ้งประเด็นที่ต้องแก้ไข และเพื่อปรับความเข้าใจในขั้นตอนการเก็บข้อมูลที่ยังเป็นข้อสงสัยอยู่

อาจมีการนัดตรวจสอบข้อมูลทุกสัปดาห์พร้อมกัน และนำเสนอคณะกรรมการเฝ้าติดตามข้อมูลความปลอดภัย ณ วันที่วิเคราะห์ข้อมูลระหว่างวิจัย

19. การวิเคราะห์ข้อมูล^[2,10]

ผู้วิเคราะห์ข้อมูลของโครงการ คือนักสถิติหลัก (principal trial statistician) ซึ่งกักตุนบริหารจัดการข้อมูลโครงการ ซึ่งไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาอาสาสมัครวิจัย โดยผู้วิเคราะห์ข้อมูลจะไม่ทราบรหัสของการแบ่งกลุ่ม จนเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเรียบร้อยแล้วการวิจัยได้สิ้นสุดลง นอกจากนี้ผู้วิเคราะห์ จะจัดทำการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัย (interim analysis) ด้วย

การวิเคราะห์ข้อมูลเป็นไปตามหลักเพื่อคงไว้ซึ่งกลุ่มที่ได้รับสุ่มจัดสรรแต่แรก กล่าวคือ วิเคราะห์โดยอาศัยหลัก intention-to-treat สำหรับการวิเคราะห์หลักหรือปฐมภูมิ (primary analysis or comparison) นั้น จะเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ในแง่ของอัตราการรอดชีพโดยปราศจากโรค (disease-free survival) โดยอาศัยตัวสถิติ log-rank จะมีการนำเสนอเส้นโค้งรอดชีพ (survival curves) ที่คำนวณด้วยวิธี Kaplan-Meier นอกจากนี้ จะมีการวิเคราะห์รอง (secondary analysis) โดยอาศัยอัตราการรอดชีพโดยรวม (overall survival) และอัตราปรากฏโรคซ้ำ (recurrence rate) เป็นผลลัพธ์ รวมทั้งอาจทำวิเคราะห์แบบความเสี่ยงแข่งขันกัน (competing risk analysis) โดยให้การเสียชีวิตเป็นความเสี่ยงแข่งขันกับการปรากฏซ้ำของโรค โดยอาศัยวิธีของ Fine และ Grey, ค.ศ. 1999

การเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดระยะต้น (early postoperative complications) ใช้ตัวสถิติไคสแควร์ (chi-square statistic) แต่การเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนระยะยาว (long-term complications) เช่น การเกิดการบวม น้ำเหลือง ให้ใช้วิธีวิเคราะห์ระยะเวลาจนเกิดเหตุการณ์ (time-to-event analysis) เช่นเดียวกับการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีพ กล่าวคือ ให้คำนวณอัตราการรอดชีพโดยปราศจากภาวะแทรกซ้อน (complications-free survival) และเปรียบเทียบโดยใช้สถิติ log-rank

จะวิเคราะห์ผลลัพธ์ในอาสาสมัครกลุ่มย่อย (subgroup analyses) อันได้แก่ อาสาสมัครที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม (breast conserving surgery) อาสาสมัครที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกหมด (total mastectomy) และอาสาสมัครที่ได้รับหรือไม่ได้รับการฉายรังสีหลังผ่าตัด รวมถึงบริเวณที่ฉายรังสี นอกจากนี้จะมีการวิเคราะห์แบ่งตามการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน (hormone receptors) และแบ่งตามตัวชี้วัดการพยากรณ์โรคทางจุลพยาธิวิทยาอื่นๆ บางตัว และท้ายที่สุด จะมีการวิเคราะห์แบ่งตามสถาบัน

จะวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยง (risk factors) ต่อการเสียชีวิตหรือเกิดโรคปรากฏซ้ำ รวมถึงผลลัพธ์รองอื่นๆ ทั้งจะอาศัยและทดสอบ สมมติฐานแฮซาร์ดที่เป็นสัดส่วนกัน (proportional hazards assumption and tests) เพื่อใช้ตัวแบบการวิเคราะห์ถดถอยของคอกซ์ (Cox regression analysis model) และหาปัจจัยเสี่ยงทั้งแบบเดี่ยว (univariable) และพหุคูณ (multivariable) ที่มีนัยสำคัญภายใต้ตัวแบบดังกล่าว พร้อมคำนวณหรือประมาณอัตราส่วนแฮซาร์ด (hazard ratio) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) ของแต่ละปัจจัย จะทำการทดสอบนัยสำคัญของปัจจัยเสี่ยงด้วยการทดสอบของวอลด์ (Wald's test) และการทดสอบอัตราส่วนภาวะน่าจะเป็น (likelihood ratio test) โดยกำหนดนัยสำคัญที่ระดับ 0.05 แบบสองด้าน (two-sided) และอาศัยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ Stata (Stata Corp, College Station, TX, USA)

20. ความเสี่ยงต่ออาสาสมัครวิจัย ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการศึกษา

การศึกษานี้มีประเด็นจริยธรรมการวิจัยสามประเด็นตามหลักคุณประโยชน์ การเคารพบุคคล และความยุติธรรม

ประเด็นคุณประโยชน์ จากหลักฐานจากการทบทวนวรรณกรรมในหัวข้อที่ 1 โอกาสที่อาสาสมัครในกลุ่มไม่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง อันเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่ยังไม่เป็นมาตรฐาน จะได้รับความเสี่ยงหรืออันตรายโดยตรงจากการเข้าร่วมงานวิจัย อันประกอบไปด้วยการปรากฏซ้ำของโรคและการเสียชีวิตจากโรคนั้น ไม่น่าจะสูงมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตาม

มาตรฐานเท่าใดนัก^[17,18] ผลเสียที่น่าจะปรากฏมากที่สุดตามทฤษฎีคือการปรากฏซ้ำของโรคที่รักษา ซึ่งน่าจะเกิดได้ไม่บ่อย เพราะการรักษาเสริมอื่นๆ (ได้แก่การฉายรังสี การให้ยาเคมีบำบัดหรือยาทางอินโดครินและยาอื่นๆ ตามข้อบ่งชี้) น่าจะป้องกัน การปรากฏซ้ำเหล่านี้ได้ และโรคที่ปรากฏซ้ำก็สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัดเพิ่มและฉายรังสีเฉพาะที่ โดยมีผลกระทบต่อ การรอดชีพ (survival) ของผู้ป่วยไม่มาก^[19] หากเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวคณะผู้วิจัยจะมีมาตรการดูแลรักษาตามมาตรฐาน เวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตามประเด็นความเสี่ยงนี้จะต้องได้รับการยอมรับจากอาสาสมัครตั้งแต่แรก จึงจะให้อาสาสมัครเข้าร่วม วิจัยได้ ผู้วิจัยจะประเมินเหตุการณ์หลังผ่าตัดเหล่านี้ด้วยการตรวจร่างกายและการตรวจทางรังสีวิทยาอย่างน้อยทุก 6 เดือน

สำหรับประโยชน์ที่อาสาสมัครในกลุ่มไม่ผ่าตัดเพิ่มจะได้รับโดยตรง คือ โอกาสที่จะเกิดการบวมน้ำเหลือง (lymphedema) และการปวด เลี้ยว ซาที่รักษาและต้นแขนข้างเดียวที่ได้รับการผ่าตัดรักษานั้นจะลดลง ซึ่งมีหลักฐาน แสดงว่าการไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองออกหมด จะลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้จริง นอกเหนือจากนี้ประโยชน์จากความรู้ ที่ได้จากการศึกษา โดยเฉพาะถ้าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม ที่จะนำไปใช้กับ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นรายอื่นๆ ในอนาคตได้ คือ การละเว้นการผ่าตัดเพิ่มเติมที่รักษาถึงแม้ว่าจะมีมะเร็งกระจายไปที่ ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลก็ตาม ก็จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รักษา ให้แก่ผู้ป่วยเหล่านี้ลงได้ รวมถึง ลดค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ได้อีกด้วย

ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงประเมินว่าการศึกษานี้ น่าจะมีประโยชน์มากกว่าโทษต่อทั้งอาสาสมัครและต่อสังคม (favorable benefit-risk assessment) นอกจากนี้ ยังไม่มีความชัดเจนว่าการไม่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองจะดีกว่าการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง จริง อันจะสอดคล้องกับหลักแห่งความไม่แน่นอนของการวิจัยทางคลินิก (the uncertainty principle in clinical trials or the “equipoise” principle) ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ข้อหนึ่งของการวิจัยทางคลินิกที่มีความเหมาะสมทางจริยธรรม

ข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครจะได้รับการปกปิดเป็นอย่างดี อาทิ ข้อมูลการวิจัยจะจัดเก็บแยกจากเวชระเบียนผู้ป่วย ข้อมูลในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ จะมีผู้เก็บรักษาเพียงกลุ่มเดียวและจะไม่มีบุคคลที่ไม่เกี่ยวข้องเข้าถึงได้จนถึงขั้นตอนวิเคราะห์ ข้อมูล และเมื่อมีการวิเคราะห์หรือเผยแพร่ข้อมูล ก็จะไม่เปิดเผยชื่อหรือข้อมูลของอาสาสมัครที่นำไปถึงตัวบุคคลได้ อันจะ สอดคล้องกับมาตรา 7 แห่งพระราชบัญญัติสุขภาพแห่งชาติปี พ.ศ. 2550 อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยจะขอความยินยอมอาสาสมัคร ให้อนุญาตใช้ข้อมูลสุขภาพส่วนบุคคลในการศึกษาวิจัยด้วย

ประเด็นการเคารพบุคคล หมายถึงการขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครวิจัย จากอาสาสมัครทุกราย โดยเน้นอธิบาย หลักการของงานวิจัยอย่างกระชับ ได้ใจความ เข้าใจง่าย และให้เวลาอันสมควรแก่อาสาสมัครเพื่อตัดสินใจหรือปรึกษากับ ครอบครัวของอาสาสมัคร ควบคู่กับการแจกเอกสารแนะนำการวิจัย (เอกสารชี้แจงข้อมูลและรายละเอียดการศึกษา) หากเป็นไปได้ให้ผู้ให้ข้อมูลและผู้ขอความยินยอมจะไม่ใช่แพทย์ผู้ทำการรักษา เพื่อให้ความยินยอมนั้นเกิดจากความสมัครใจ อย่างแท้จริง และอาจให้ทางเลือกแก่อาสาสมัครแสดงความยินยอมอย่างเป็นทางการ (การลงนาม) ในช่วงที่นัดหมาย มารับการผ่าตัด อาสาสมัครจะได้ทราบว่าถึงจะไม่เข้าร่วมงานวิจัย แต่ก็ได้รับการรักษาตามมาตรฐานที่ควรได้รับ ท้ายที่สุด อาสาสมัครทุกรายจะต้องให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย)

ประเด็นความยุติธรรม อาสาสมัครทุกรายจะต้องอ่านภาษาไทยได้ และมีความรู้พอที่จะเข้าใจในหลักการและ โดยเฉพาะความเสี่ยงของการศึกษา (ความรู้ระดับประถมศึกษาปีที่ 6) จะไม่มีการขอความยินยอมจากญาติแทนอาสาสมัคร อย่างเด็ดขาด หากอาสาสมัครไม่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยหรือถอนตัวจากการวิจัยในเวลาต่อมา ก็จะได้รับดูแลรักษาตาม มาตรฐานเวชปฏิบัติโดยไม่มีการต่อรองใดๆ ทั้งสิ้น

จะไม่มีคำตอบแทนอาสาสมัครหรือค่าชดเชยการรักษาใดๆ ก็ตามที่เกี่ยวข้องกับการศึกษารั้งนี้ อาจ ยกเว้นในบางกรณีที่เกิดมะเร็งปรากฏซ้ำในกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ได้รับการผ่าตัดเพิ่มเติมที่รักษา ทั้งนี้ให้เป็นไปตามข้อตกลง ดุลพินิจ ความเหมาะสม ที่กำหนดขึ้นระหว่างผู้วิจัย คณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์และผู้บริหารของแต่ละสถาบัน

อนึ่ง คณะผู้วิจัยจะดำเนินการวิจัยให้สอดคล้องกับคำประกาศเฮลซิงกิ ปี ค.ศ. 2013 อย่างเคร่งครัด

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการศึกษา

1. ได้หลักฐานเพิ่มเติม ในการสนับสนุนหรือ คัดค้านประโยชน์ของการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ให้ครบถ้วน
2. ได้หลักฐานดังกล่าวเพิ่มเติม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกหมด หรือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทำเต้านมใหม่หรือเสริมเต้านมร่วมด้วย ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีการศึกษาทำนองนี้ครอบคลุมถึงมาก่อน
3. หากผลการศึกษานับสนับสนุนว่าไม่ต้องผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองรักแร้ให้ครบในกรณีที่มะเร็งในต่อมเต้านมในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกหมด ก็จะสามารถหลีกเลี่ยงการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ได้อย่างมาก เพราะจะรวมไปถึงผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งเต้านมในระยะต้นแทบทุกกรณี อันจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยโดยตรง
4. การไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกให้ครบ หากมีการยอมรับอย่างกว้างขวาง อาจลดค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการผ่าตัดที่นานขึ้นนี้ และค่าใช้จ่ายอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดดังกล่าว อันจะลดต้นทุนของการผ่าตัดมะเร็งเต้านมและลดความสูญเสียทางเศรษฐกิจจากภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดนี้ได้ในระดับสังคม
5. การศึกษาสุ่มเปรียบเทียบการรักษาทางศัลยกรรมในระดับสหสถาบันที่ครอบคลุมตัวแทนของโรงพยาบาลทั่วทั้งประเทศ ยังไม่เคยเกิดขึ้นมาก่อนในประเทศไทย หากการศึกษานี้ประสบความสำเร็จ ก็จะเป็นต้นแบบให้การศึกษาทำนองเดียวกันเกิดขึ้นได้อีกในอนาคต อันจะนำไปสู่ความร่วมมือระหว่างสถาบันทางการแพทย์ที่เหนียวแน่นยิ่งขึ้น และเป็นหนทางที่จะผลิตผลงานวิชาการที่มีผลกระทบหรือมีประโยชน์ในระดับสากลได้อย่างต่อเนื่อง

21. เอกสารอ้างอิงเพิ่มเติม

1. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655.
2. Green S, Benedetti J, Crowley J. Clinical trials in oncology. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2003.
3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. JAMA 2011;305:569-75.
4. Collett D. Modelling survival data in medical research. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2003:299-312.
5. Cook TD, DeMets DL. Introduction to statistical methods for clinical trials. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2008:124-30 & 137-8 & 289-337.
6. ตัวอย่าง disease-free survival ของมะเร็งเต้านมระยะ 1 ถึง 3 ใน: Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008;358:1663-71.
7. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: how to do clinical practice research. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
8. บรรจุลง (download) ได้จาก <https://www.biostat.wisc.edu/content/lan-demets-method-statistical-programs-clinical-trials>
9. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guidance for industry. E6 Good Clinical Practice (GCP): Consolidated guidance. April, 1996.
10. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Breast Cancer Group. Manual for clinical research in breast cancer. 5th ed. London: Greenwich Medical Media; 2004.
11. Quan ML, Wells BJ, McCreedy D, et al. Beyond the false negative rate: development of quality indicators for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Ann Surg Oncol 2010;17:579-91.
12. McMasters KM, Wong SL, Martin II RCG, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. Ann Surg 2001;233:676-87.

13. Martin II RCG, Edwards MJ, Wong SL, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multiinstitutional study. *Surgery* 2000;128:139-44.
14. Luini A, Caldarella P, Gatti G, et al. The sentinel node biopsy under local anesthesia in breast cancer: advantages and problems, how the technique influenced the activity of a breast surgery department; update from the European Institute of Oncology with more than 1000 cases. *Breast* 2007;16:527-32.
15. Kongdan Y, Chirappapha P, Lertsithichai P. Effectiveness and reliability of sentinel lymph node biopsy under local anesthesia for breast cancer. *Breast* 2008;17:528-31.
16. National Collaborating Centre for Cancer. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
17. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011;305:569-75.
18. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:412-21.
19. EBCTCG. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.

22. ตารางการทำวิจัย

ตารางที่ 2. ตารางกำหนดการทำวิจัยในช่วงเวลาต่างๆ

ขั้นตอน	6 เดือน ถึง 1 ปี	ปีที่ 2 ถึง 6	ปีที่ 6 ถึง 7	ปีที่ 7 ถึง 8
เขียนแก้ไข โครงการ/แบบฟอร์มผ่าน EC ขอบทุน	=====>			
สรรหาอาสาสมัคร		=====>		
การวิเคราะห์ระหว่างวิจัย		↔ (ปีที่ 3 ถึง 4)		
ติดตามอาสาสมัคร เป็นทางการ		=====	=====>	
เขียนรายงานเพื่อตีพิมพ์ ฉบับแรก				=====

23. งบประมาณโครงการวิจัย

จะไม่มีคำตอบแทนสำหรับการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อเป็นอาสาสมัครวิจัย หรือชุดเซย์อาสาสมัครสำหรับการวินิจฉัยและรักษามะเร็งเต้านมตามมาตรฐานวิชาชีพ รวมถึงการผ่าตัดวิธีใหม่ สำหรับสถาบันที่ไม่สามารถตรวจชิ้นเนื้อตามมาตรฐานที่โครงการกำหนดไว้ (โดยเฉพาะการตรวจ ER, PR, HER2/neu, Ki67) อาจส่งชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยาที่สถาบันที่มีการรับรองมาตรฐานแล้ว โดยมีค่าใช้จ่ายตามค่าบริการปกติ ดังนั้นค่าใช้จ่ายสำหรับการศึกษาค้นคว้านี้จะประกอบด้วย

ตารางที่ 3. งบประมาณโครงการวิจัย

รายการ	จำนวน	ราคาดหน่วย (บาท)	จำนวนครั้ง/จำนวนปี	รวม (บาท)
หมวดงบประมาณบุคลากร				
ผู้ช่วยวิจัย (ขอความยินยอมและบันทึกข้อมูล)	25 คน	10,000/ปี	6 ปี	1,500,000
ค่าตอบแทนผู้วิจัยหลักของแต่ละสถาบัน	25 คน	10,000/ปี	6 ปี	1,500,000
หมวดงบประมาณดำเนินการ ค่าตอบแทน				
นักสถิติประจำโครงการ (randomization, วิเคราะห์ข้อมูล, maintain data base)	2 คน	60,000/ปี	6 ปี	360,000
กรรมการ DSMC	3 คน	3,000/คน/ครั้ง	2 ครั้ง	18,000
ค่าลงบันทึกข้อมูลลงคอมพิวเตอร์ชุดแรก	2,500 ชุด	75/ชุด	1 ครั้ง	187,500
ค่าลงบันทึกข้อมูลติดตาม	2,500 ชุด	50/ชุด	8 ครั้ง	1,000,000
ค่าลงบันทึกข้อมูลในแบบฟอร์ม	2,500 ชุด	150/ครั้ง	9 ครั้ง	3,375,000
ค่า Data collection training		10,000/ครั้ง	3 ครั้ง	30,000

ตารางที่ 3. งบประมาณโครงการวิจัย (ต่อ)

รายการ	จำนวน	ราคาหน่วย (บาท)	จำนวนครั้ง/จำนวนปี	รวม (บาท)
หมวดงบประมาณดำเนินการ ค่าวัสดุ				
แบบฟอร์มบันทึกข้อมูล	2,500 ชุด	400/ชุด	1 ครั้ง	1,000,000
ซองจัดสรรวิธีผ่าตัด	2,500 ชุด	200/ชุด	1 ครั้ง	500,000
คู่มือการลงข้อมูล	50 ชุด	400/ชุด	1 ครั้ง	20,000
ค่าส่งแบบฟอร์มไป	25 สถาบัน	300/ชุด/ครั้ง	36 ครั้ง	270,000
ค่าส่งแบบฟอร์มกลับ	25 สถาบัน	100/ชุด/ครั้ง	72 ครั้ง	180,000
หมวดงบประมาณดำเนินการ ค่าใช้สอย				
ค่าประชุมผู้วิจัยประจำปี				
- ค่าเดินทาง	30 คน	1000/คน/ครั้ง	6 ครั้ง	180,000
- ค่าเบี้ยเลี้ยง	30 คน	1,500/คน/ครั้ง	6 ครั้ง	270,000
- ค่าอาหาร	30 คน	1000/คน/ครั้ง	6 ครั้ง	180,000
- ค่าเอกสาร วัสดุสำนักงาน		10,000/ครั้ง	6 ครั้ง	60,000
- ค่าวิทยากร	3 คน	1,500/คน/ครั้ง	6 ครั้ง	27,000
ค่าประชุม DSMC				
- ค่าเดินทาง	3 คน	1000/คน/ครั้ง	2 ครั้ง	6,000
- ค่าอาหาร	3 คน	1000/คน/ครั้ง	2 ครั้ง	6,000
- ค่าเอกสาร วัสดุสำนักงาน		10,000/ครั้ง	2 ครั้ง	20,000
ค่าติดต่ออาสาสมัครวิจัย	2,500 คน	10/คน/ครั้ง	5 ครั้ง	125,000
ค่าดำเนินการ EC พิจารณาโครงการวิจัย	25 สถาบัน	1,000/สถาบัน	1 ครั้ง	25,000
External site visit	25 สถาบัน	10,000/สถาบัน/ครั้ง	2 ครั้ง	500,000
ค่าส่งตรวจ ER, PR, HER2/neu, Ki67	500 คน	3,000/คน/ครั้ง	1 ครั้ง	3,000,000
หมวดงบประมาณดำเนินการ ค่าธรรมเนียมอุดหนุนสถาบัน	25 สถาบัน	20,000/สถาบัน/ปี	6 ปี	3,000,000
รวมทั้งหมด (บาท)				16,889,000

24. ข้อพิจารณาสำหรับแพทย์เฉพาะสาขาที่ร่วมโครงการวิจัย

แพทย์รังสีวินิจฉัย ที่เข้าร่วมโครงการ ควรมีความสนใจพิเศษทางด้านรังสีวินิจฉัยของโรคเต้านม และมีหน้าที่วินิจฉัยตรวจและทบทวนผลตรวจทางรังสีวิทยาของอาสาสมัครวิจัยตามความจำเป็น ต้องมีการจัดกลุ่มผลตรวจตามระบบ BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) ของวิทยาลัยรังสีวิทยาแห่งสหรัฐอเมริกา แต่ไม่ต้องจัดกลุ่มแยกตามแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ ดังนั้นอาสาสมัครคนหนึ่งๆ จะมีผลการจัดกลุ่ม BI-RADS 1 ชุด

พยาธิแพทย์ที่เข้าร่วมโครงการ ควรมีความสนใจพิเศษทางด้านโรคเต้านม และมีหน้าที่ตรวจ กำหนดมาตรฐานรายงาน ให้เหมือนกันทุกสถาบัน และทบทวนผลตรวจชิ้นเนื้อของอาสาสมัครตามความจำเป็น การรายงานผลทางพยาธิวิทยาอย่างน้อยต้องประกอบด้วยข้อมูล (ตาม EORTC Manual for clinical research in breast cancer, 5th edition) อันได้แก่ ขนาดก้อน ขอบเขตอิสระ จำนวนต่อมน้ำเหลือง (แยกต่อมเซนติเนลและต่อมที่เหลือในรักแร้) ประเภทเนื้อเยื่อ (histological type, ตาม WHO classification) การແຈກແຈງຂອງມະເຮັງລູກລາມແລະໄມ້ລູກລາມ (invasive and noninvasive cancers) เกร็ด (Elston-Ellis/Bloom-Richardson) ขอบเขตของการผ่าตัด (surgical margin) การลุกล้ำหลอดเลือดและท่อน้ำเหลือง (lymphovascular invasion) ผลตรวจต่อมน้ำเหลืองทางพยาธิวิทยา (แยก) ผลตรวจทางฮิสโตเคมี อันได้แก่ ER, PR, HER2/neu และ Ki67

การตรวจทางฮิสโตเคมี จะทำโดยสถาบันที่อย่างน้อยได้การรับรองคุณภาพจากราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย หากสถาบันใดไม่ได้รับการรับรอง อาจส่งชิ้นเนื้อไปตรวจยังสถาบันกลางที่ได้รับการรับรองแล้ว และยินดีรับตรวจเป็นบริการปกติ

แพทย์รังสีรักษาที่เข้าร่วมโครงการ ควรกำหนดเกณฑ์วิธี (protocol) หรือแนวทาง ในการรักษาทางรังสีสำหรับ อาสาสมัครทุกราย ของแต่ละสถาบัน ซึ่งอาจมีความหลากหลายได้ตามแต่ดุลพินิจของแพทย์ผู้เกี่ยวข้องของสถาบันนั้นๆ ยกตัวอย่างเช่น ในบางสถาบันอาจพิจารณาฉายรังสี (บริเวณหน้าอก เนื้อใ้หลาฆ่า และใต้ใ้หลาฆ่า) ในผู้ป่วยที่ตัดเต้านม ออกหมดและพบมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลตั้งแต่ 1 ต่อขึ้นไปทุกกรณี ไม่ว่าจะเลาะต่อมน้ำเหลืองเพิ่มหรือไม่ก็ตาม แต่ในบางสถาบันจะฉายรังสีเฉพาะเมื่อมีต่อมน้ำเหลืองที่พบมะเร็งตั้งแต่ 4 ต่อขึ้นไป หากน้อยกว่านี้จะไม่ฉายทุกกรณี และในบางสถาบันจะฉายรังสีดังกล่าวหากต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลที่พบมะเร็งมีน้อยกว่า 4 ต่อ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง บางอย่าง เช่น พบมะเร็งรอบๆ ต่อมน้ำเหลือง (extranodal extension) พบตัวชี้วัด HER2/neu ในเนื้อมะเร็งเป็นบวก หรือพบ มะเร็งที่มีเกรดสูง เป็นต้น

แพทย์อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา และแพทย์โรคเต้านมที่เข้าร่วมโครงการและให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือยา รักษาทั่วร่างกาย (systemic treatment) อื่นๆ ควรกำหนดวิธีปฏิบัติและการรักษาตามแนวทางมาตรฐานเดียวกันในทุกสถาบัน

ศัลยแพทย์ที่เข้าร่วมโครงการ ควรกำหนดวิธีผ่าตัดเต้านมและต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ที่เหมาะสมสำหรับโครงการ และ ต้องปฏิบัติตามแนวเดียวกันในแต่ละสถาบัน

ถ้าเป็นไปได้ แพทย์เฉพาะสาขาคควรระบุแนวทางการปฏิบัติหรือแนวทางรักษาที่เป็นมาตรฐานฉบับใดก็ได้ ที่จะใช้ ร่วมกัน เช่น ศัลยแพทย์ร่วมวิจัยอาจอ้างถึงแนวทางปฏิบัติของกลุ่ม Association of Breast Surgery (Association of Breast Surgery at BASO. Surgical guidelines for the management of breast cancer. EJSO 2009;35:S1-S22) เป็นต้น

25. ข้อพิจารณาเพิ่มเติมบางประการในการสรรหาอาสาสมัครวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำนมไม่ลุกลาม (pure ductal carcinoma in situ, DCIS) โดยวิธีเจาะด้วย เข็มคอร์ (CNB) อาจพบมะเร็งลุกลามร่วมด้วยร้อยละ 10 ถึง 50 ขึ้นอยู่กับ สถาบัน การนิยามมะเร็งลุกลาม วิธีที่ใช้ค้นหา ก้อนมะเร็งระหว่างการเจาะ ขนาดของเข็มเจาะ ความเชี่ยวชาญของผู้เจาะ ปริมาณเนื้อที่เจาะออก เป็นต้น ดังนั้นผู้ป่วย ที่ได้รับการวินิจฉัยในเบื้องต้นว่าเป็น DCIS จึงอาจมีคุณสมบัติเป็นอาสาสมัครในการวิจัยครั้งนี้ได้ (โปรดสังเกตว่า ในการศึกษาครั้งนี้ จะยึดนิยามของคำว่ามะเร็งเต้านมลุกลามตามระบบ AJCC, 7th edition กล่าวคือ โรค DCIS ที่พบ microinvasion ($\leq 1\text{mm}$) ตั้งแต่ 1 จุดขึ้นไปถือเป็นมะเร็งลุกลามทั้งหมด)

ผู้วิจัยอาจพิจารณาขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ถึงแม้ยังไม่ทราบว่าผู้ป่วยจะมีมะเร็งลุกลาม ร่วมด้วยหรือไม่ ถ้าแพทย์ผู้รักษาจะผ่าตัดเต้านมผู้ป่วยและจะตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลในเวลาเดียวกัน และในขณะที่ ผ่าตัดถ้าผลตรวจต่อมน้ำเหลืองพบมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองและพบไม่เกิน 2 ต่อ ก็ให้สุ่มจัดสรรวิธีผ่าตัดรักแร้ได้ อนึ่ง ถึงแม้ว่า ผลตรวจเต้านมในภายหลังจะยืนยันว่าไม่พบมะเร็งลุกลาม แต่ผู้วิจัยก็ต้องติดตามผู้ป่วยต่อไปเหมือนอาสาสมัครคนอื่น

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมจากการตรวจทางเซลล์วิทยา (fine needle aspiration cytology, FNC) และจะเข้ารับการผ่าตัดเต้านมโดยตรงพร้อมตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ควรได้รับการพิจารณาเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครวิจัย โดยผู้วิจัยอาจขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครวิจัยจากผู้ป่วยตั้งแต่มาก่อนผ่าตัด

ผู้ป่วยที่จะได้รับการวินิจฉัยพร้อมรักษามะเร็งขณะผ่าตัด (“double set-up”) ก็อาจมีคุณสมบัติเป็นอาสาสมัครใน โครงการนี้ได้ ถ้าแพทย์ผู้รักษาวางแผนจะตรวจต่อมน้ำเหลืองหากผลตรวจเนื้อเยื่อแข็งพบมะเร็งจริงในระหว่างการผ่าตัด ถ้าเป็นเช่นนั้นผู้วิจัยอาจขอความยินยอมเป็นอาสาสมัครจากผู้ป่วยตั้งแต่มาก่อนวินิจฉัยแน่นอนว่าเป็นมะเร็งก็ได้

ในทุกกรณีเหล่านี้ อาสาสมัครทุกรายจะต้องมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์คัดเข้า-คัดออกทั้งหมด ก่อนการสุ่มจัดสรร

26. นโยบายตีพิมพ์ผลวิจัย

รายงานผลงานวิจัยในภาพรวมแต่ละฉบับจะร่วมนิพนธ์โดยผู้แทนจากทุกสถาบัน ประกอบเป็นคณะกรรมการนิพนธ์รายงาน (writing committee) ซึ่งสำหรับแต่ละฉบับอาจไม่เป็นคณะเดียวกัน รายงานทุกฉบับจะมีรายชื่อของผู้ร่วมวิจัยทุกท่าน ผนวกท้ายรายงาน ในขณะที่ลำดับผู้นิพนธ์จะเป็นไปตามข้อตกลงระหว่างกรรมการในคณะกรรมการนิพนธ์ของแต่ละฉบับ และจะไม่มีกรายงานแยกตามสถาบัน จนเมื่อมีการตีพิมพ์รายงานรวมตามที่กำหนดไว้จนครบทุกเรื่อง

27. การร่วมวิจัยในส่วนของสถาบัน

ในส่วนของโรงพยาบาลรามาริบัติ จะร่วมจัดสรรอาสาสมัครรวมอย่างน้อย 150 รายตลอดเวลา 3 ปี

28. แหล่งทุนวิจัย

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (กำลังดำเนินการ) งบประมาณแผ่นดิน ปี 2560

29. ลายเซ็นหัวหน้าโครงการวิจัย

ลงชื่อ _____ หัวหน้าโครงการวิจัย

(นพ. ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย)

วันที่ _____

ภาคผนวก

1. curriculum vitae
2. เอกสารสำหรับขอความยินยอมจากอาสาสมัครวิจัย
 - a. เอกสารชี้แจงข้อมูลโครงการวิจัยแก่อาสาสมัคร
 - b. หนังสือยินยอมเป็นอาสาสมัครวิจัย
3. แบบฟอร์มคัดกรองอาสาสมัครวิจัย
4. แบบฟอร์มเก็บบันทึกข้อมูลวิจัย
5. ตัวอย่างแบบฟอร์มเชื่อมโยงรหัสอาสาสมัครกับชื่อและเลขโรงพยาบาล
6. นิยามต่างๆ
 - a. เกณฑ์ ECOG performance status
 - b. การประเมินการเคลื่อนไหวของแขน
 - c. การจัดระยะมะเร็งเต้านมตามระบบ AJCC, 7th edition
 - d. นิยามการติดเชื้อบริเวณผ่าตัด (surgical site infection)

ผนวก 1

Curriculum Vitae

ประวัติการศึกษาและผลงานทางวิชาการ ของ นายภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย
สังกัด ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

1. ประวัติการศึกษา

- 1.1 อายุ 48 ปี
- 1.2 การศึกษาระดับอุดมศึกษา
 - 1.2.1 Master of Science (Medical Statistics), University of London, United Kingdom, พ.ศ. 2543
 - 1.2.2 วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาศัลยศาสตร์ทั่วไป คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี พ.ศ. 2540
 - 1.2.3 แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พ.ศ. 2534

2. ตำแหน่งหน้าที่

- 2.1 ดำรงตำแหน่ง รองศาสตราจารย์ ระดับ 9 (2549 - ปัจจุบัน)
- 2.2 ผู้ช่วยหัวหน้าภาควิชาศัลยศาสตร์ ฝ่ายสนับสนุนงานวิจัย (2548 - ปัจจุบัน)
- 2.3 กรรมการ, คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลรามาธิบดี (2545 - ปัจจุบัน)
- 2.4 กรรมการ, คณะกรรมการบริหารวิจัย คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี (2552 – ปัจจุบัน)
- 2.5 อนุกรรมการ, คณะอนุกรรมการวิทยาศาสตร์พื้นฐานทางศัลยศาสตร์ ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย (2556 – ปัจจุบัน)
- 2.6 อนุกรรมการ, คณะอนุกรรมการฝ่ายวิจัยและสิ่งประดิษฐ์ทางการแพทย์ ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย (2545 - ปัจจุบัน)
- 2.7 คณะบรรณาธิการ Thai Journal of Surgery (2552 – ปัจจุบัน)

3. งานวิชาการที่ตีพิมพ์เผยแพร่ แล้ว

- 3.1 บทความทางวิชาการ 14 เรื่อง
- 3.2 งานวิจัย 93 เรื่อง (68 listed in NLM-Pubmed and Scopus)
- 3.3 บทความในตำรา และหนังสือ 18 บท (ภาษาไทย)

ผนวก 2.1



เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้ร่วมงานวิจัย (อาสาสมัครวิจัย)

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) การศึกษาสุ่มเปรียบเทียบการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ให้ครบถ้วน กับการไม่ผ่าตัดเพิ่ม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มีมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล

ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) A randomized controlled trial comparing completion axillary lymph node dissection with no further surgery in early breast cancer patients with sentinel lymph nodes metastasis

ชื่อผู้วิจัย นพ. ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย

สถานที่วิจัย ดิถีผู้ป่วยนอก ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี

หอผู้ป่วยใน ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี

ห้องผ่าตัด ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี

บุคคลและวิธีติดต่อเมื่อมีเหตุการณ์ฉุกเฉินหรือความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

นพ. ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี

โทรศัพท์ (มือถือ) 08x-xxx-xxxx โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-2011315, 02-2011527

นพ. ประกาศิต จิรปัทภา

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี

โทรศัพท์ (มือถือ) 08x-xxx-xxxx โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-2011315, 02-2011527

ผู้สนับสนุนการวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

ความเป็นมาของโครงการ

การผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบัน มีจุดประสงค์ที่จะรักษาโรคโดยมีผลกระทบต่อผู้ป่วยน้อยที่สุด ไม่ว่าจะเป็นผลกระทบทางด้านความเจ็บปวด หรือความสวยงาม หรือผลแทรกซ้อนอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้จากการผ่าตัด

การผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมอาจแบ่งออกเป็น 2 บริเวณ คือ การผ่าตัดที่เต้านม และ การผ่าตัดที่รักแร้ (ข้างเดียวกับที่มีการผ่าตัดเต้านม) วิธีผ่าตัดที่เต้านมที่จะเลือกให้แก่ผู้ป่วย จะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของก้อนมะเร็งที่เต้านม ระยะของโรค ความต้องการของผู้ป่วย และความคิดเห็นของแพทย์ผ่าตัด **งานวิจัยนี้จะไม่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัดที่เต้านม แต่จะเกี่ยวข้องกับการผ่าตัดที่รักแร้เป็นหลัก**

สำหรับการผ่าตัดที่รักแร้นั้นหมายถึงการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองออกจากรักแร้ เพื่อนำเอาต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งกระจายไปถึงออกจากร่างกายหรือนำไปตรวจวิเคราะห์ ซึ่งในปัจจุบันอาจแบ่งการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เป็น 2 แบบ ได้แก่ การผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออกบางส่วน (โดยทั่วไปหมายถึงการผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออกประมาณ 1 ถึง 3 เม็ดเท่านั้น) เรียกว่าการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล และการผ่าตัดที่เอาต่อมน้ำเหลืองออกหมด (ซึ่งมักจะเอาต่อมน้ำเหลืองออกได้ไม่น้อยกว่า 10 เม็ด)

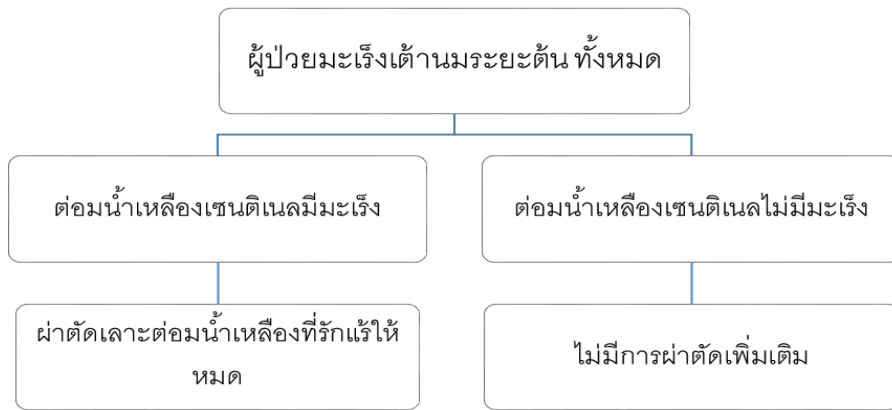
การผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออกบางส่วน ที่เรียกว่าผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลนั้น จะทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยน้อยกว่าการผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออกหมด ในแง่ของผลแทรกซ้อนระยะยาวที่อาจเกิดขึ้น เช่น อาการ ปวดเรื้อรัง ตึง เสียว ชา ที่รักแร้และต้นแขน และที่สำคัญ การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกบางส่วนจะลดการเกิดแขนบวม น้ำเหลืองหลังผ่าตัด ซึ่งถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะเกิดขึ้นไม่บ่อยหรือไม่มีความรุนแรงมากนัก แต่เมื่อเกิดขึ้นแล้วก็มักจะรักษาให้หายขาดไม่ได้

ถ้าแพทย์สามารถผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออกเพียงบางส่วนให้แก่ผู้ป่วยที่เหมาะสม ก็จะทำให้ผลข้างเคียงที่เกิดจากการผ่าตัดมะเร็งเต้านมลดลงอย่างมาก ในปัจจุบันข้อกำหนดมาตรฐานคือ จะผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเพียงบางส่วนให้กับผู้ป่วยที่ไม่พบมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล แต่หากพบว่ามะเร็งในต่อมดังกล่าว ไม่ว่าจะเม็ดกี่ตาม ก็จะต้องผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองออกหมด

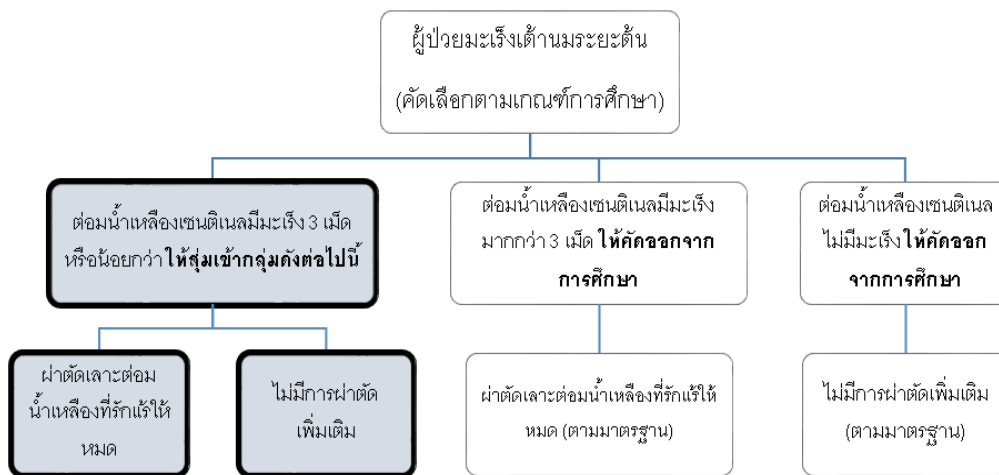
เนื่องจากวิธีการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาได้พัฒนาขึ้นเป็นอย่างมาก คณะผู้วิจัยมีความคิดว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มีมะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลไม่เกิน 2 หรือ 3 เม็ด ก็อาจไม่จำเป็นต้องผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกจนหมดก็ได้ เพราะมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองที่เหลืออาจกำจัดได้ด้วยยา ความคิดดังกล่าวจึงนำมาสู่การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาวิจัยตามแนวคิดนี้นักนัก (ดูรูปที่ 2 ประกอบ)

ขอเน้นให้ผู้ที่จะเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครวิจัย (ขอเรียกสั้นๆ ว่า ผู้ร่วมวิจัย) ได้เข้าใจให้ชัดเจนว่า การไม่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกให้หมด เมื่อพบว่ามะเร็งในต่อมน้ำเหลืองแล้วนั้น ถือเป็นวิธีใหม่และไม่ใช้มาตรฐานการรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบัน วิธีมาตรฐานในกรณีเช่นนี้ คือการผ่าตัดเลาะเอาต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกจนหมด

งานวิจัยนี้ริเริ่มโดยสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย ซึ่งเป็นสมาคมของแพทย์เฉพาะทางทุกสาขาที่ร่วมรักษาโรคเต้านมทั่วประเทศ จึงได้รับความเห็นชอบจากแพทย์หลายคน ว่างานวิจัยนี้น่าจะมีประโยชน์ต่อสังคมในระดับโลก โดยน่าจะมีความปลอดภัยสำหรับผู้ที่จะมาเป็นอาสาสมัครวิจัยไม่ต่างจากผู้ที่ไม่ได้เป็นอาสาสมัครวิจัย ดังจะกล่าวถึงต่อไป



รูปที่ 1. แสดงการผ่าตัดรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ตามมาตรฐานปัจจุบัน



รูปที่ 2. แสดงการผ่าตัดรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ตามโครงการวิจัยที่น่าเสนอ

ซึ่งส่วนที่เป็นงานวิจัยอยู่ในกล่องที่มีกรอบเส้นหนา (กลุ่มการศึกษาความหมายของการสุ่มเข้ากลุ่มในเอกสารนี้)

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ คือ เพื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่พบว่า มีต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลไม่มากกว่า 3 เม็ด ที่มีมะเร็งกระจายไปถึง (โดยผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดเต้านมด้วยวิธีใดก็ตาม) 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งไม่ต้องผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกอีก (วิธีใหม่) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่ง ต้องผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกจนหมด (วิธีมาตรฐาน) โดยสังเกตผลการรักษาที่เวลา 5 ปี ว่ามีความแตกต่างระหว่างกลุ่มทั้งสอง ในแง่ของการเกิดมะเร็งซ้ำ หรือการเสียชีวิตจากมะเร็ง หรือไม่อย่างไร

รายละเอียดที่จะปฏิบัติต่อผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมวิจัยเป็นอาสาสมัครวิจัยได้ จะต้องมีความสมบูรณ์อย่างน้อย ดังต่อไปนี้

1. เป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะต้น (ระยะ 1 หรือ 2)
2. ไม่เคยป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมมาก่อน
3. มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป แต่ไม่มากกว่า 75 ปี

4. มีสุขภาพแข็งแรงเหมาะสมสำหรับการผ่าตัดและวางยาสลบ
5. ให้ความยินยอมอย่างอิสระเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครวิจัยได้ด้วยตนเอง
6. อ่านและเขียนภาษาไทยได้
7. ยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย
8. ไม่ต้องรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีก่อนผ่าตัด
9. ไม่ตั้งครรภ์ในขณะที่มารับการรักษาครั้งนี้
10. ไม่ป่วยเป็นโรคอะไรอื่น ๆ หรือเคยได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีมาก่อน

นอกจากนี้ ผู้ร่วมวิจัยต้องได้รับการผ่าตัดที่รักแร้เพื่อตรวจต่อมน้ำเหลืองเซตินเดิลก่อน และเมื่อทราบผลว่ามีมะเร็งในต่อมน้ำเหลือง 1 ถึง 3 เม็ด เท่านั้น จึงจะมีคุณสมบัติเข้าร่วมการวิจัยอย่างสมบูรณ์

เมื่อแพทย์ผู้ดูแลรักษา ได้ประเมินในเบื้องต้นว่า ผู้ที่จะเข้าร่วมวิจัย มีคุณสมบัติเหมาะสมตามที่กล่าวถึงแล้ว และผู้ที่จะเข้าร่วมวิจัย ได้แสดงความยินยอมอย่างอิสระที่จะเข้าร่วมงานวิจัย ผู้วิจัยจะ **สุ่มเลือก** ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการผ่าตัดที่รักแร้ ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งใน 2 วิธีดังต่อไปนี้ คือ

1. ผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ทั้งหมด (วิธีมาตรฐานเดิม)
2. ไม่ต้องรับการผ่าตัดที่รักแร้เพิ่ม (วิธีใหม่)

โปรดสังเกตว่า การสุ่มเลือกวิธีผ่าตัดที่รักแร้นั้น คล้ายคลึงกับการโยนเหรียญหัว-ก้อยเสี่ยงโชคเลือกวิธีผ่าตัด ทั้งนี้ ก็เพื่อไม่ให้เกิดความลำเอียงในการเลือก และเพื่อให้โอกาสที่ผู้ร่วมวิจัยจะได้รับเลือกวิธีผ่าตัดวิธีใดวิธีหนึ่งนั้น มีเท่าเทียมกัน หากผู้ร่วมวิจัยไม่ยอมรับข้อตกลงนี้ ก็ไม่ควรเข้าร่วมงานวิจัย

การผ่าตัดที่เต้านม นั้น เป็นทางเลือกที่ตกลงกันระหว่างผู้ร่วมวิจัยและแพทย์ผู้รักษา และการให้ยารักษา มะเร็ง และการฉายแสงหลังผ่าตัดจะเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ดังนั้นการผ่าตัดเต้านม การฉายแสงและการให้ยารักษา มะเร็ง จะไม่เกี่ยวข้องหรือจะไม่ได้รับผลกระทบจากการที่ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยน้อยอย่างเด็ดขาด

เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการผ่าตัดครบทุกขั้นตอน คือผ่าตัดเต้านม ผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง เซตินเดิล หรือผ่าตัดเพิ่มเติมที่รักแร้ตามการสุ่มเลือก จะมีแพทย์หรือผู้ช่วยวิจัย มาประเมินผลการผ่าตัด โดยใช้แบบสอบถาม ซึ่งจะเพิ่มเวลาตรวจในแต่ละครั้งที่ผู้ร่วมวิจัยมาพบแพทย์ตามนัดหมายที่ตึกผู้ป่วยนอกศัลยกรรม แต่จะเพิ่มเวลาไม่มาก ถ้าผู้ที่จะเข้าร่วมวิจัยไม่ยินดีที่จะตอบแบบสอบถาม ก็ไม่ควรเข้าร่วมงานวิจัย

ผู้ร่วมวิจัยถือเป็นอาสาสมัครอย่างแท้จริง จึงสามารถถอนตัวจากการร่วมงานวิจัยได้ตลอดเวลา โดยไม่มีข้อแม้ใด ๆ และจะไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษาตามมาตรฐานวิชาชีพแพทย์ ที่ผู้ร่วมวิจัยพึงจะได้รับ อย่างเด็ดขาด

ผู้วิจัยจะนัดหมายให้ผู้ร่วมวิจัยมาพบแพทย์เพื่อตรวจและประเมินผลการรักษา ถ้าผู้ร่วมวิจัยไม่มาตามนัดในช่วงทำการศึกษา ผู้วิจัยอาจจะติดต่อผู้ร่วมวิจัยทางโทรศัพท์หรือทางจดหมายหรือทั้ง 2 อย่าง เพื่อสอบถามข้อมูลหลังการรักษา แต่หากผู้ร่วมวิจัยไม่ยินดีให้ติดต่อ สามารถระบุความต้องการนี้เป็นรายลักษณะในเอกสารเซ็นชื่อยินยอมเป็นอาสาสมัครวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้ จะสิ้นสุดเมื่อครบเวลา 6 ปี นับตั้งแต่การสรรหาอาสาสมัครคนแรก และจะสรรหาอาสาสมัครเป็นเวลา 3 ปี ดังนั้นผู้ร่วมวิจัยอาจได้เข้าร่วมงานวิจัยเป็นเวลาตั้งแต่ 3 ปีจนถึง 6 ปี ขึ้นกับว่าได้เข้าร่วมโครงการ ที่เวลาใดของการศึกษา เมื่อถึงจุดสิ้นสุดโครงการ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ผู้ร่วมวิจัยทราบ และถ้าจำเป็น อาจขอความยินยอมเพิ่มเติมเพื่อติดตามผลการรักษาของผู้ร่วมวิจัยต่อไป อีกระยะหนึ่ง

เมื่อถึงจุดสิ้นสุดโครงการ หรือเมื่อผู้ร่วมวิจัยขอถอนตัวจากการศึกษา หรือถูกเชิญให้ถอนตัว ผู้วิจัยจะแจ้งให้ผู้ร่วมวิจัยทราบว่าได้รับการผ่าตัดด้วยวิธีใด

การวิจัยนี้ คาดว่าจะสรรหาอาสาสมัครวิจัยจำนวน 2,500 คน จากโรงพยาบาลต่างๆ มากกว่า 20 แห่งทั่วประเทศ ไทย โดยในโรงพยาบาลรามาธิบดี จะสรรหาอาสาสมัครไม่น้อยกว่า 150 คนตลอดระยะเวลาที่ดำเนินการวิจัย

ประโยชน์และผลข้างเคียงที่จะเกิดแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย อันเนื่องมาจากการผ่าตัดวิธีใหม่ (ไม่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกหมด) ก็คือการเกิดมะเร็งซ้ำที่รักแร้ เพราะอาจมีมะเร็งค้างเหลืออยู่ในต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ที่ไม่ได้ผ่าตัดออก แต่จากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา ทำให้เชื่อว่าไม่ควรเกิดเหตุการณ์เช่นนี้ได้มากไปกว่าในกรณีผ่าตัดตามมาตรฐานเดิม (การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกหมด) เพราะการให้ยารักษาเสริม ไม่ว่าจะเป็นยาฉีดคีโม หรือยากินต้านฮอร์โมน หรือการฉายแสง ก็สามารถกำจัดมะเร็งที่เหลือเหล่านี้ได้ ผู้วิจัยจึงประเมินว่าเหตุการณ์เหล่านี้น่าจะเกิดขึ้นได้น้อย และถึงจะเกิดขึ้น มะเร็งที่เกิดซ้ำที่บริเวณแผลผ่าตัดและรักแร้ ก็ไม่น่ามีผลกระทบต่อการใช้ชีวิตของผู้ป่วยจะอยู่รอดจากมะเร็ง เพราะมะเร็งที่เกิดซ้ำมักจะผ่าตัดออกได้ และอาจมีการรักษาอื่นๆ เพิ่มเติมเพื่อกำจัดโรคที่เกิดซ้ำจนหมด ทำให้การศึกษานี้มีความปลอดภัยพอสมควร นอกจากนี้ การติดตามหลังการรักษายังใกล้ชิดไม่น้อยกว่า 6 เดือนต่อครั้ง จะมีส่วนช่วยตรวจวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง ตั้งแต่วะยะต้นๆ

ประโยชน์ของการวิจัยครั้งนี้ คือ ผู้ร่วมวิจัยมีโอกาสที่จะได้รับการผ่าตัดวิธีใหม่ (ไม่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้จนหมด) ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดแขนบวม น้ำเหลืองลดลง และอาจมีอาการปวด เลี้ยว เจ็บ ตึง ซา ที่รักแร้และต้นแขน ลดลง ซึ่งอาจทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ร่วมวิจัยเหมือนปกติมากที่สุดในระยะยาว นอกจากนี้ ประโยชน์ก็จะเกิดแก่สังคมและผู้ป่วยมะเร็งเต้านมคนอื่นๆ ในอนาคตอีกด้วย กล่าวคือ ถ้าผลวิจัยชี้ว่าการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมดไม่มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกเพียงบางส่วน ก็จะเป็นมาตรฐานในการรักษาต่อไป อันจะทำให้ผลแทรกซ้อนของการผ่าตัดลดลง เกิดแขนบวม น้ำเหลืองลดลง ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในอนาคตที่จะรับการผ่าตัดนั้นดีขึ้น ลดค่าใช้จ่ายสำหรับการรักษาผลแทรกซ้อน และอาจช่วยเพิ่มผลผลิตทางเศรษฐกิจของสังคมได้อีกด้วย

การศึกษานี้ จะไม่มีเงินชดเชยหรือค่าตอบแทนแก่ผู้ร่วมวิจัย เพราะขั้นตอนการตรวจ วินิจฉัย รักษา และติดตามผู้ป่วย เป็นไปตามมาตรฐานการดูแลรักษาทางการแพทย์ (ยกเว้นการผ่าตัดใหม่) จึงไม่มีอุปกรณ์ใหม่ที่มีค่าใช้จ่ายเพิ่ม และการผ่าตัดใหม่ (ไม่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกหมด) ก็ไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมใดๆ นอกเหนือไปจากค่าใช้จ่ายที่ต้องใช้ในการรักษาตามมาตรฐาน การรักษาผลกระทบบที่เกิดจากการผ่าตัดไม่ว่าวิธีเก่าหรือใหม่ ก็เป็นไปตามแนวทางมาตรฐาน

การเก็บข้อมูลเป็นความลับ

ผู้วิจัยจะเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัวของผู้ร่วมวิจัยเป็นความลับ ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลส่วนตัวนอกสถานที่วิจัยหรือนอกโรงพยาบาล โดยเฉพาะข้อมูลที่เกิดขึ้นเนื่องจากการศึกษา ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลวิจัยแยกจากระบบเวชระเบียนของโรงพยาบาล จึงมีผู้เข้าถึงข้อมูลนี้จำนวนไม่มากและเป็นคณะผู้วิจัยเท่านั้น เมื่อมีการวิเคราะห์ข้อมูลและเผยแพร่ผลการวิเคราะห์ ก็จะนำเสนอผลวิเคราะห์ในภาพรวม ไม่มีการระบุข้อมูลเป็นรายบุคคล และไม่สามารถเชื่อมโยงผลการศึกษาไปยังบุคคลใดๆ โดยเฉพาะผู้ร่วมวิจัยเป็นอันขาด อย่างไรก็ตาม การจะเปิดเผยข้อมูลสุขภาพของผู้ร่วมวิจัยในกรณีอื่นๆ ย่อมเป็นไปตามกฎหมายของประเทศ ทั้งนี้ ผู้วิจัยจะส่งผลวิจัยที่จะเผยแพร่ให้ให้ผู้ร่วมวิจัยทราบ หากผู้ร่วมวิจัยต้องการ

หากท่านมีปัญหาข้อสงสัยหรือรู้สึกกังวลใจกับการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถติดต่อกับประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
สำนักงานวิจัยคณะฯ อาจารย์วิจัยและสวัสดิการ แพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี โทรศัพท์ 02-201-1544

ผนวก 2.2



หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ
(Informed Consent Form)

ชื่อโครงการ การศึกษาสุมเปรียบเทียบการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ให้ครบถ้วน กับการไม่ผ่าตัดเพิ่ม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มี
มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล

ชื่อผู้วิจัย นพ. ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย

ชื่ออาสาสมัครวิจัย

อายุ **เลขที่เวชระเบียน**

คำยินยอมของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า นาง/นางสาว ได้ทราบรายละเอียดของโครงการวิจัย
ตลอดจนประโยชน์ และข้อเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อข้าพเจ้าจากผู้วิจัยแล้วอย่างชัดเจน ไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้นและยินยอมให้ทำการวิจัยในโครงการที่มี
ชื่อข้างต้น และข้าพเจ้ารู้ว่าถ้ามีปัญหาหรือข้อสงสัยเกิดขึ้นข้าพเจ้าสามารถสอบถามผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าสามารถไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้
โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาที่ข้าพเจ้าพึงได้รับ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะ
ในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการ
เท่านั้น

ข้าพเจ้า ☐ ยินยอม ☐ ไม่ยินยอม ให้ติดต่อข้าพเจ้าทางโทรศัพท์ หรือทางจดหมาย ถ้าข้าพเจ้าไม่มาตามที่แพทย์นัดหมาย

ลงชื่อ.....(ผู้เข้าร่วมการวิจัย)

.....(พยาน)

.....(พยาน)

วันที่

คำอธิบายของแพทย์หรือผู้วิจัย

ข้าพเจ้าได้อธิบายรายละเอียดของโครงการ ตลอดจนประโยชน์ของการวิจัย รวมทั้งข้อเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบ
แล้วอย่างชัดเจนโดยไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้น

ลงชื่อ.....(แพทย์หรือผู้วิจัย)

วันที่.....

ผนวก 3

รายการตรวจสอบ คัดกรองอาสาสมัครวิจัย รหัสการศึกษา □□□□□□□□

ชื่อ _____ HN _____ วันที่ (วันเดือนปี) □□/□□/□□
 ที่อยู่ _____ โทรศัพท์ _____
 สถาบัน □□□□□□□□ แพทย์เจ้าของไข้ □□□□□□□□

เกณฑ์คัดเข้า ใช้สัญลักษณ์ ✓ ถ้ามี (ถ้ายังไม่ทราบ ให้เว้นว่าง)

- ☐ ผู้ป่วยเพศหญิง มีผลชิ้นเนื้อเป็นมะเร็งเต้านมลุกลาม (invasive breast/mammary carcinoma)
☐ ไม่เคยป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมมาก่อน
☐ เป็นโรคมะเร็งเต้านมข้างเดียว
☐ จัดระยะเป็น cT₁₋₂ cN₀₋₁ M₀
☐ มีอายุมากกว่า 35 ปีแต่ไม่เกิน 75 ปี
☐ มีสุขภาพเหมาะสมสำหรับการผ่าตัดภายใต้การให้ยาระงับความรู้สึกทั่วตัว
 ตัววัด ECOG performance status มีค่า ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2
☐ มีความสามารถให้ความยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครวิจัย
☐ สามารถอ่านและเขียนภาษาไทยได้ มีการศึกษาไม่น้อยกว่าประถม 4 ตามระบบการศึกษาไทย
☐ มีต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลไม่เกิน 2 เม็ด ที่พบมะเร็ง

เกณฑ์คัดออก ใช้สัญลักษณ์ ✗ ถ้าไม่มี (ถ้ายังไม่ทราบให้เว้นว่าง)

- ☐ ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
☐ ต้องการรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีก่อนผ่าตัด (neoadjuvant therapy)
☐ มีภาวะตั้งครรภ์
☐ ป่วยเป็นโรคมะเร็งอื่น ☐ เคยได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีเพื่อรักษาโรคมาก่อน
☐ ไม่พบต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ☐ ตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลไม่พบมะเร็ง ☐ จำนวนต่อมที่พบมะเร็งมีมากกว่า 2 เม็ด

วันที่นัดผ่าตัดเต้านม (วันเดือนปี) □□/□□/□□

อาสาสมัครได้รับ ☐ เอกสารชี้แจงข้อมูลงานวิจัย ☐ สำเนาหนังสือยินยอมเป็นอาสาสมัครวิจัย

ชื่อผู้คัดกรอง _____ รหัส □□□□□□□□

หมายเหตุ

ผนวก 4

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 1 ข้อมูลทั่วไป

ตัวแปร 1-1 ถึง 1-19

ชื่อการศึกษา (รหัสการศึกษา) รหัสอาสาสมัคร สถาบัน แพทย์เจ้าของไข้ วันที่ลงชื่อให้ความยินยอมเป็นอาสาสมัคร (วัน เดือน ปี) 1. อายุ ปี2. ภูมิภาค เหนือ(1) กลาง(2) อีสาน(3) ใต้(4)3. การศึกษา มัธยมปลายหรือน้อยกว่า(1) อนุปริญญา(2) ปริญญาตรี(3) ปริญญาโทหรือสูงกว่า(4)4. อาชีพ ค้าขาย(1) ราชการ(2) แม่บ้าน(3) ลูกจ้างบริษัท(4) ผู้บริหาร(5) อื่นๆ(6) _____5. ประวัติใช้ยาฮอร์โมน ไม่มี(1) เคยใช้ _____ ปี เลิกใช้ _____ ปี(2) ยังใช้อยู่ _____ ปี(3)6. ประวัติมะเร็งในครอบครัว ไม่มี(1) มี บิดามารดาพี่น้องลูก _____ คน (2) มีญาติลำดับต่อไป(3)ผลตรวจรังสีวิทยา 7. Mammogram BI-RADS 8. ผลตรวจ FNC รักแร้ ไม่พบมะเร็ง(0) พบมะเร็ง(1)9. วันที่ตรวจรังสีล่าสุด (วันเดือนปี) 10. ผลชิ้นเนื้อ Invasive CA(1) Malignant cells(2) อื่นๆ(3) 11. ระบุ _____12. วิธีตรวจชิ้นเนื้อ CNB(1) FNC(2) Excision(3)13. วันที่ตรวจชิ้นเนื้อก่อนส่งจัดสรร (วันเดือนปี) 14. ขนาดก้อน วัดโดยการคลำ(1) วัดโดย US(2) วัดโดย Mam(3) วัดโดยพยาธิ(4) 15. . ซม16. การจัดระยะมะเร็งทางคลินิก cT cN M₀ 17. ข้าง ขวา(1) ซ้าย(2)18. ตำแหน่งก้อน UO(1) LO(2) UI(3) LI(4) Central area(5) 19. นาฬิกา

หมายเหตุ

ผนวก 4

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 2 ผ่าตัดครั้ง (ชุด) แรก

ตัวแปร 2-1 ถึง 2-14

รหัสอาสาสมัคร □□□□□□□□

สถาบัน □□□□□□□□

1. วันที่ผ่าตัดต่อมเซนต์เนล (วันเดือนปี) □□/□□/□□

2. วิธีค้นหา ☐ Radiocolloid(1) ☐ Blue dye(2) ☐ Combined(3)3. วิธีฉีด ☐ Periareolar(1) ☐ Peritumoral(2) ☐ Combined(3)4. วิธีตรวจ ☐ Frozen section(1) ☐ Imprint cytology(2) ☐ Permanent(3)*5. ค้นหาต่อมเซนต์เนล ☐ ไม่พบ(0) ☐ พบ(1) 6. จำนวน □□ เม็ด7. มะเร็งในต่อมเซนต์เนล ☐ ไม่พบ(0) ☐ พบ(1) 8. จำนวน □□ เม็ด

* ถ้าตรวจต่อมเซนต์เนลแบบ permanent section ให้ลงผลการตรวจใน แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย 3

9. วันที่สุ่มจัดสรร (Randomization date) (วันเดือนปี) □□/□□/□□

10. รหัสสุ่มจัดสรร □□□□□□□□

11. วันที่ผ่าตัดเต้านม (วันเดือนปี) □□/□□/□□

12. วิธีผ่าตัดเต้านม

☐ ผ่าตัดเต้านมออกหมด (Total mastectomy) ไม่เสริมสร้างเต้านม(1)เสริมสร้างเต้านมใหม่ ☐ Autologous flap(2) ☐ TSSM+flap(3) ☐ Prosthesis(4) ☐ TSSM+prosthesis(5)ผ่าตัดเต้านมบางส่วน (BCS) ☐ ไม่เสริม(6) ☐ เสริม Autologous flap(7) ☐ เสริม Prosthesis(8)

แนบสำเนาใบรายงานผ่าตัด (Operative note) ไม่ระบุชื่อ HN

13. วันที่ผ่าตัดรักแร้ (วันเดือนปี) □□/□□/□□

14. วิธีผ่าตัดรักแร้*

☐ ผ่าต่อมที่รักแร้ออกหมด(0)☐ ผ่าเฉพาะต่อมเซนต์เนล(1)

*หมายเหตุ: ไม่ระบุ keycode ให้ผู้วิเคราะห์ข้อมูลที่โดนอำพราง ; TSSM : Total Skin Sparing Mastectomy

ผนวก 4

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 3 ผลพยาธิวิทยาชุดแรก

ตัวแปร 3-1 ถึง 3-29

รหัสอาสาสมัคร □□□□□□□□

สถาบัน □□□□□□□□

1. วันที่ทราบผลตรวจทางพยาธิวิทยา (definitive pathological results) (วัน/เดือน/ปี) □□/□□/□□

2. ชนิดมะเร็ง (dominant) ☐ IDC, unspecified(1) ☐ IDC type(2) _____ ☐ อื่นๆ(3) _____3. Multifocality (invasive) ☐ 1 focus ☐ หลาย foci 4. จำนวน foci □□5. ขนาด invasive cancer ใหญ่ที่สุด □□□ มม 6. Extensive DCIS ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)7. Histological grade (invasive) ☐ I(1) ☐ II(2) ☐ III(3) ☐ ไม่มีข้อมูล(4)8. Lymphovascular invasion ☐ ไม่พบ(0) ☐ พบ(1) ☐ ไม่มีข้อมูล(4)9. Free margin ☐ ใช่(0) ☐ ไม่ใช่(1) 10. ขนาด closest margin □□ มม (IDC หรือ DCIS ก็ได้)11. ER ☐ Negative(0) ☐ Positive(1) ☐ ไม่มีข้อมูล(4) 12. □□%13. PR ☐ Negative(0) ☐ Positive(1) ☐ ไม่มีข้อมูล(4) 14. □□%15. HER2/neu ☐ Negative(0) ☐ Positive(1) ☐ Equivocal(2) ☐ ไม่มีข้อมูล(4)16. ISH ☐ Negative(0) ☐ Positive(1) ☐ Indeterminate(3) ☐ ไม่มีข้อมูล(4)17. Ki 67 ☐ Negative(0) ☐ Positive(1) ☐ ไม่มีข้อมูล(4) 18. □□%

19. วันที่ทราบผลตรวจต่อมเซตินเนล แบบ permanent (วัน/เดือน/ปี) □□/□□/□□

20. ค้นหาต่อมเซตินเนล ☐ ไม่พบ(0) ☐ พบ(1) 21. จำนวน □□ เม็ด22. มะเร็งในต่อมเซตินเนล ☐ ไม่พบ(0) ☐ พบ(1) 23. จำนวน □□ เม็ด 24. จำนวน micromet □□ เม็ด

25. วันที่ทราบผลตรวจต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (วัน/เดือน/ปี) □□/□□/□□

26. จำนวนต่อมรักแร้ทั้งหมด (ไม่รวมต่อมเซตินเนล) ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1) 27. จำนวน □□ เม็ด28. จำนวนต่อมรักแร้ที่พบมะเร็ง ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1) 29. จำนวน □□ เม็ด

หมายเหตุ : ไม่ลงข้อมูล 3-25 ถึง 3-29 ให้ผู้วิเคราะห์ข้อมูลที่จะโดนอำพราง; ISH หมายถึง FISH, CISH, หรือ DISH ก็ได้

ผนวก 4

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 4 การรักษาร่วม – เคมีบำบัดและ targeted therapy

ตัวแปร 4-1 ถึง 4-26

รหัสอาสาสมัคร □□□□□□□□	สถาบัน □□□□□□□□
------------------------	-----------------

1. เคมีบำบัด	☐ ให้(0)	☐ ไม่ให้(1)	2. วันที่เริ่ม (วันเดือนปี) □□/□□/□□
3. สูตร _____			
4. ให้ครบ	☐ ครบ(0)	☐ ไม่ครบ(1)	5. สาเหตุ _____
6. วันที่ยุติเคมีบำบัด (วันเดือนปี) □□/□□/□□	☐ ยุติการศึกษา* (วันเดือนปี) □□/□□/□□		
7. ภาวะแทรกซ้อน	☐ ไม่มี(0)	☐ มี(1)	8. ระบุ _____

9. การรักษาทางฮอร์โมน	☐ ให้(0)	☐ ไม่ให้(1)	10. วันที่เริ่ม (วันเดือนปี) □□/□□/□□
11. Tamoxifen □□ ปี	12. AI □□ ปี	13. อื่นๆ _____ □□ ปี	
14. ให้ครบ	☐ ครบ(0)	☐ ไม่ครบ(1)	15. สาเหตุ _____
16. วันที่ยุติฮอร์โมน (วันเดือนปี) □□/□□/□□	☐ ยุติการศึกษา* (วันเดือนปี) □□/□□/□□		
17. ภาวะแทรกซ้อน	☐ ไม่มี(0)	☐ มี(1)	18. ระบุ _____

19. Targeted therapy	☐ ให้(0)	☐ ไม่ให้(1)	20. วันที่เริ่ม (วันเดือนปี) □□/□□/□□
21. สูตร _____			
22. ให้ครบ	☐ ครบ	☐ ไม่ครบ	23. สาเหตุ _____
24. วันที่ยุติ targeted therapy (วันเดือนปี) □□/□□/□□	☐ ยุติการศึกษา* (วันเดือนปี) □□/□□/□□		
25. ภาวะแทรกซ้อน	☐ ไม่มี(0)	☐ มี(1)	26. ระบุ _____

*ถ้ายุติการศึกษาก่อนให้ระบุวันที่ยุติการศึกษาแทนวันที่ยุติยา

หมายเหตุ: เขียนต่อด้านหลังได้

ผนวก 4

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 5 การรักษาร่วม – รังสีรักษา

ตัวแปร 5-1 ถึง 5-20

รหัสอาสาสมัคร		สถาบัน	
---	--	--	--

1. รังสีรักษา	☐ ไม่ให้(0)	☐ ให้(1)	2. วันเริ่ม (วันเดือนปี)* / /
3. สาเหตุที่ให้	☐ BCT(1)	☐ Close/involved margin(2)	☐ pT ₁ (3) ☐ pT ₂ (4)
4. ฉายที่เต้านม	☐ ไม่ให้(0)	☐ ให้(1)	5. Dose Gy
6. ฉายที่ผนังหน้าอก	☐ ไม่ให้(0)	☐ ให้(1)	7. Dose Gy
8. ฉายที่รักแร้	☐ ไม่ให้(0)	☐ ให้(1)	9. Dose Gy
10. ฉายเหนือไหปลาร้า	☐ ไม่ให้(0)	☐ ให้(1)	11. Dose Gy
12. ฉายที่ internal mam	☐ ไม่ให้(0)	☐ ให้(1)	13. Dose Gy
14. Booster dose	☐ ไม่ให้(0)	☐ ให้(1)	15. Dose Gy
16. วันที่ยุติการฉายรังสี (วันเดือนปี) / /			
17. รักษาได้	☐ ครบ(0)	☐ (1) ไม่ครบ	18. สาเหตุ _____
19. Total Dose	Gy		
20. Number of Fractions			
อื่นๆ _____			

ผนวก 4

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 6 ผ่าตัดเพิ่มและผลตรวจทางพยาธิวิทยา ครั้งที่ ☐ตัวแปร 6-☐-1 ถึง 6-☐-18รหัสอาสาสมัคร ☐☐☐☐☐☐☐☐สถาบัน ☐☐☐☐☐☐☐☐1. ผ่าตัดครั้ง (ชุด) ที่ ☐2. วันที่ผ่าตัด (วันเดือนปี) ☐☐☐/☐☐☐/☐☐☐3. อวัยวะที่ผ่าตัด ☐ เต้านม(1) ☐ รักแร้(2) ☐ อื่นๆ(3) 4. ระบุ _____5. ถ้าผ่าตัดเต้านม_เพราะ close หรือ involved margin ☐ ไม่ใช่(0) ☐ ใช่(1)6. ถ้าผ่าตัดเต้านม_เพราะผู้ป่วยต้องการหรือเปลี่ยนใจ ☐ ไม่ใช่(0) ☐ ใช่(1) เหตุผล _____7. ถ้าผ่าตัดรักแร้_เป็นการละเมิดโครงการ ☐ ไม่ใช่(0) ☐ ใช่(1) เหตุผล _____

บรรยายการผ่าตัดคร่าวๆ (และแนบ operative note ไม่ระบุชื่อ HN) _____

8. ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของการผ่าตัดชุดที่ ☐9. วันที่ทราบผล (วันเดือนปี) ☐☐☐/☐☐☐/☐☐☐10. ชิ้นเนื้อ Wide excision ☐ ไม่ใช่(0) ☐ ใช่(1)11. ชิ้นเนื้อ Mastectomy ☐ ไม่ใช่(0) ☐ ใช่(1)12. มี Residual tumor ☐ ไม่ใช่(0) ☐ ใช่(1) 13. ขอบเขตชิ้นเนื้อใกล้สุด (Closest margin) ☐☐ มม14. ประเภท Residual tumor ☐ In-situ(0) ☐ Invasive(1)15. ชิ้นเนื้อ ต่อมน้ำรักแร้ ☐ ไม่ใช่(0) ☐ ใช่(1) 16. จำนวนรวม ☐☐ เม็ด 17. จำนวนที่พบมะเร็ง ☐☐ เม็ด

18. ชิ้นเนื้ออื่นๆ ระบุ _____

สรุปผลชิ้นเนื้อ _____

ผนวก 4

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 7 ข้อมูลติดตามอาสาสมัครครั้งที่ □□ – ภาวะแทรกซ้อน

รหัสอาสาสมัคร □□□□□□□□

สถาบัน □□□□□□□□

ติดตามครั้งที่ □□

วันที่ติดตาม (วันเดือนปี) □□/□□/□□

ที่บริเวณแผลผ่าตัดด้าน

1. วันที่ถอดสายระบาย (วันเดือนปี) □□/□□/□□

2. Infection ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)3. Ischemia/dehiscence ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)4. Hematoma ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)

5. ระบายขนาด □□ ซม

6. Seroma ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)

7. ระบายปริมาณ □□□ มล

8. ปวดเสียวที่บริเวณผ่าตัด ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)

9. ระบายความรุนแรง (Visual analogue scale)

ไม่ปวด

ปวดที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. ชาที่บริเวณผ่าตัด ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)

11. ระบายความรุนแรง (Visual analogue scale)

ไม่ชา 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ชาที่สุด

ที่บริเวณแผลรักแร้

12. วันที่ถอดสายระบาย (วันเดือนปี) □□/□□/□□

13. Infection ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)14. Ischemia/dehiscence ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)15. Hematoma ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)

16. ระบายขนาด □□ ซม

17. Seroma ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)

18. ระบายปริมาณ □□□ มล

19. ปวดเสียวที่บริเวณผ่าตัด ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)

20. ระบายความรุนแรง (Visual analogue scale)

ไม่ปวด

ปวดที่สุด

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

21. ชาที่บริเวณผ่าตัด ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)

22. ระบายความรุนแรง (Visual analogue scale)

ไม่ชา 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ชาที่สุด

ผนวก 4

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 7 ข้อมูลติดตามอาสาสมัครครั้งที่ □□ – ภาวะแทรกซ้อน (ต่อ)

ตัวแปร 7-□□-1 ถึง 7-□□-37

รหัสอาสาสมัคร □□□□□□□□	สถาบัน □□□□□□□□
ติดตามครั้งที่ □□	วันที่ติดตาม (วันเดือนปี) □□/□□/□□

ที่แขนข้างผ่าตัด												
23. Lymphedema	☐	ไม่มี(0)	☐	มี(1)	24. ระบุเส้นรอบวง			ซม				
25. ปวดเสียวที่ต้นแขน	☐	ไม่มี(0)	☐	มี(1)	26. ระบุความรุนแรง (Visual analogue scale)							
ไม่ปวด									ปวดที่สุด			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
27. ชาที่บริเวณต้นแขน	☐	ไม่มี(0)	☐	มี(1)	28. ระบุความรุนแรง (Visual analogue scale)							
ไม่ชา	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ชาที่สุด

ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ และการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติม											
29. Winged scapula	☐	ไม่มี(0)	☐	มี(1)							
30. เกรดแขนเคลื่อนไหว (Arm mobility)	☐	I(1)	☐	II(2)	☐	III(3)	☐	IV(4)	☐	V(5)	
31. ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ											
32. สแกนกระดูก	☐	ไม่มี(0)	☐	มี(1)	33. วันที่ (วันเดือนปี)						
33. ตรวจทรวงอก	☐	ไม่มี(0)	☐	CXR(1)	☐	CT/MRI(2)	35. วันที่ (วันเดือนปี)				
34. ตรวจตับ	☐	ไม่มี(0)	☐	US(1)	☐	CT/MRI(2)	37. วันที่ (วันเดือนปี)				

ตัวแปร 7-□□-9, 11, 20, 22, 26, 28 ใช้ไม่บรรทัดวัด คำนวณเป็นสัดส่วนร้อยละ และลงบันทึก

ผนวก 4

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 8 ข้อมูลติดตามอาสาสมัครแผนที่ ☐ – มะเร็งปอด

ให้ใช้ 1 แผ่นต่อ 1 อวัยวะหรือบริเวณที่พบมะเร็งปอด

ตัวแปร 8-☐-1ถึง 8-☐-37รหัสอาสาสมัคร ☐☐☐☐☐☐☐☐สถาบัน ☐☐☐☐☐☐☐☐ติดตามครั้งที่ ☐☐วันที่ติดตาม (วันเดือนปี) ☐☐/☐☐/☐☐

- | | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|--|--|
| 1. มะเร็งปอดเฉพาะที่ | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 2. วันที่ตรวจพบ (วันเดือนปี) ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐ |
| 3. แผลผ่าตัดด้าน | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 4. จำนวน ☐ ☐ 5. ขนาดใหญ่สุด ☐ ☐ ☐ มม |
| 6. รักแร้ | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 7. จำนวน ☐ ☐ 8. ขนาดใหญ่สุด ☐ ☐ ☐ มม |
| 9. เนื้อเยื่อปอด | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 10. จำนวน ☐ ☐ 11. ขนาดใหญ่สุด ☐ ☐ ☐ มม |
| 12. ข้างกระดูกหน้าอก | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 13. จำนวน ☐ ☐ 14. ขนาดใหญ่สุด ☐ ☐ ☐ มม |
| 15. วิธีตรวจชิ้นเนื้อ | ☐ ไม่มี(0) | ☐ FNAC(1) | ☐ CNB(2) |
| | | ☐ ตัดชิ้นเนื้อ(3) | |
| 16. ผลชิ้นเนื้อ | _____ | | |

- | | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---|
| 17. มะเร็งปอดอวัยวะอื่น | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 18. วันที่ตรวจพบ (วันเดือนปี) ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐ |
| 19. กระดูก | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 20. จำนวน ☐ ☐ 21. ขนาดใหญ่สุด ☐ ☐ ☐ มม |
| 22. ปอด | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 23. จำนวน ☐ ☐ 24. ขนาดใหญ่สุด ☐ ☐ ☐ มม |
| 25. ตับ | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 26. จำนวน ☐ ☐ 27. ขนาดใหญ่สุด ☐ ☐ ☐ มม |
| 28. สมอง | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 28. จำนวน ☐ ☐ 29. ขนาดใหญ่สุด ☐ ☐ ☐ มม |
| 31. ผิวหนังและหน้าอก | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 32. จำนวน ☐ ☐ 33. ขนาดใหญ่สุด ☐ ☐ ☐ มม |
| 34. อื่นๆ | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 35. ระบุอวัยวะ _____ |
| 36. ผลชิ้นเนื้อ | ☐ ไม่มี(0) | ☐ มี(1) | 37. ระบุและบรรยาย _____ |

ผนวก 4 แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลวิจัย (Case Report Form) 9 ข้อมูลติดตามอาสาสมัคร – มะเร็งที่อื่น การเสียชีวิต การ
ละเมิดโครงการ และการยุติการติดตาม ให้อยู่ 1 แผ่นต่อ 1 อวัยวะหรือบริเวณที่พบมะเร็งปรากฏใหม่
แผ่นที่ ☐

ตัวแปร 9-☐-1 ถึง 9-☐-4 และ 9-1-5 ถึง 9-1-

15

รหัสอาสาสมัคร ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	สถาบัน ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
ติดตามครั้งที่ ☐ ☐	วันที่ติดตาม (วันเดือนปี) ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐

1. มะเร็งที่อวัยวะอื่น ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1)	2. วันที่ (วันเดือนปี) ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐
3. เกิดที่เต้านมข้างตรงข้าม ☐ ใช่(0) ☐ ไม่ใช่(1)	4. ระยะบุอวัยวะ _____
เหตุผลว่าเป็นมะเร็งใหม่ หรือผลพยาธิวิทยา _____	

5. การเสียชีวิต ☐ ไม่เสียชีวิต(0) ☐ เสียชีวิต(1)	6. วันที่ (วันเดือนปี) ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐
7. สาเหตุการเสียชีวิต ☐ มะเร็งเต้านม(1) ☐ สาเหตุอื่น(2) ระบุ _____	
8. แหล่งข้อมูลการเสียชีวิต ☐ เวชระเบียน(1) ☐ ญาติ/ผู้เกี่ยวข้อง(2) ระบุ _____	
9. ชันสูตรศพ ☐ ไม่มี(0) ☐ มี(1) บรรยาย _____	

10. การละเมิดโครงการ ☐ ไม่ละเมิด(0) ☐ ละเมิด(1)	11. วันที่ (วันเดือนปี) ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐
12. สาเหตุที่ละเมิดและการละเมิด _____	

13. ยุติการติดตาม ☐ ตามกำหนด(0) ☐ ไม่ตรงกำหนด(1)	14. วันที่ (วันเดือนปี) ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐
15. สาเหตุยุติไม่ตรงกำหนด ☐ ตามกำหนด(0) ☐ ถอนตัว(1) ☐ ติดตามไม่ได้(2) ☐ สาเหตุอื่น(3)	
ถ้ายุติเพราะสาเหตุอื่น จบบรรยาย _____	

หมายเหตุ: เขียนต่อด้านหลังได้

ผนวก 5.

ตัวอย่างแบบฟอร์มเชื่อมโยงรหัสอาสาสมัครกับชื่อและเลขโรงพยาบาล

(เก็บเป็นความลับที่สถาบันแต่ละแห่ง และที่ศูนย์บริหารจัดการข้อมูลโครงการวิจัย)

ลำดับ	รหัสอาสาสมัคร	ชื่อ	เลขโรงพยาบาล (HN)	สุ่มจัดสรร (random allocation)
1				
2				
3				

.....

ผนวก 6.1 การจัดระยะโรคมะเร็งเต้านมตาม AJCC, 7th ed, 2010

T-staging

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ (Extensive DCIS is defined as DCIS comprising > 30% of the whole tumor)
Tis	(DCIS) Ductal carcinoma in situ
Tis	(LCIS) Lobular carcinoma in situ
Tis	(Paget's) Paget's disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget's disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted
T1	Tumor $\leq$ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor $\leq$ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor >1 mm but $\leq$ 5 mm in greatest dimension
T1b	Tumor >5 mm but $\leq$ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor >10 mm but $\leq$ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor >20 mm but $\leq$ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor >50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules). <i>Note:</i> Invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion
T4b	Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma (>1/3 involvement of skin overlying the breast)

N-staging

Clinical (cN)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
N2	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in clinically detected ipsilateral internal mammary nodes in the <i>absence</i> of clinically evident axillary lymph node metastases
N2a	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastases only in clinically detected ipsilateral internal mammary nodes and in the <i>absence</i> of clinically evident level I, II axillary lymph node metastases
N3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected ipsilateral internal mammary lymph node(s) with evident level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s clinically) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
N3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Pathologic (pN)

pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed, or not removed for pathologic study)
pN0	No regional lymph node metastasis identified histologically
pN0(i ⁻)	No regional lymph node metastases histologically, negative IHC
pN0(i ⁺)	Malignant cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm (detected by H&E or IHC including ITC)
pN0(mol ⁻)	No regional lymph node metastases histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
pN0(mol ⁺)	Positive molecular findings (RT-PCR), but no regional lymph node metastases detected by histology or IHC
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
pN1mi	Micrometastases (greater than 0.2 mm and/ or more than 200 cells, but none greater than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis greater than 2.0 mm
pN1b	Metastases in internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
pN1c	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or in clinically detected internal mammary lymph nodes in the <i>absence</i> of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes in the <i>absence</i> of axillary lymph node metastases
pN3	Metastases in ten or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or in clinically detected ipsilateral internal mammary lymph nodes in the <i>presence</i> of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in ten or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
pN3b	Metastases in clinically detected ipsilateral internal mammary lymph nodes in the <i>presence</i> of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Distant Metastasis

M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases
cM0(i ⁺)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumor cells in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue that are no larger than 0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven larger than 0.2 mm

Anatomic Stage Grouping

Stage 0	Tis N0 M0
Stage IA	T1 N0 M0
Stage IB	T0 N1mi M0 ; T1 N1mi M0
Stage IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
Stage IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
Stage IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
Stage IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
Stage IIIC	Any T N3 M0
Stage IV	Any T Any N M1

Notes on staging

The T classification of the primary tumor is the same regardless of whether it is based on clinical or pathologic criteria, or both. Size should be measured to the nearest millimeter. If the tumor size is slightly less than or greater than a cutoff for a given T classification, it is recommended that the size be rounded to the millimeter reading that is closest to the cutoff. For example, a reported size of 1.1 mm is reported as 1 mm, or a size of 2.01 cm is reported as 2.0 cm. Designation should be made with the subscript “c” or “p” modifier to indicate whether the T classification was determined by clinical (physical examination or radiologic) or pathologic measurements, respectively. In general, pathologic determination should take precedence over clinical determination of T size.

Posttreatment ypT. Clinical (pretreatment) T will be defined by clinical and radiographic findings, while yp pathologic (posttreatment) T will be determined by pathologic size and extension. The ypT will be measured as the largest single focus of invasive tumor, with the modifier “m” indicating multiple foci. The measurement of the largest tumor focus should not include areas of fibrosis within the tumor bed. The inclusion of additional information in the pathology report such as the distance over which tumor foci extend, the number of tumor foci present, or the number of slides/blocks in which tumor appears may assist the clinician in estimating the extent of disease. A comparison of the cellularity in the initial biopsy to that in the posttreatment specimen may also aid in the assessment of response.

Clinically detected is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathologic macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytologic examination. Confirmation of clinically detected metastatic disease by fine needle aspiration without excision biopsy is designated with an (f) suffix, for example, cN3a(f). Excisional biopsy of a lymph node or biopsy of a sentinel node, in the absence of assignment of a pT, is classified as a clinical N, for example, cN1. Information regarding the confirmation of the nodal status will be designated in sitespecific factors as clinical, fine needle aspiration, core biopsy, or sentinel lymph node biopsy. **Pathologic classification (pN) is used for excision or sentinel lymph node biopsy only in conjunction with a pathologic T assignment.**

Isolated tumor cell clusters (ITC) are defined as small clusters of cells not greater than 0.2 mm, or single tumor cells, or a cluster of fewer than 200 cells in a single histologic cross-section. ITCs may be detected by routine histology or by immunohistochemical (IHC) methods. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes of N classification but should be included in the total number of nodes evaluated.

Post-treatment yp “N” should be evaluated as for clinical (pretreatment) “N” methods above. The modifier “sn” is used only if a sentinel node evaluation was performed after treatment. If no subscript is attached, it is assumed that the axillary nodal evaluation was by axillary node dissection (AND). The X classification will be used (ypNX) if no yp posttreatment SN or AND was performed. N categories are the same as those used for pN.

Posttreatment yp M classification. The M category for patients treated with neoadjuvant therapy is the category assigned in the clinical stage, prior to initiation of neoadjuvant therapy. Identification of distant metastases after the start of therapy in cases where pretherapy evaluation showed no metastases is considered progression of disease. If a patient was designated to have detectable distant metastases (M1) before chemotherapy, the patient will be designated as M1 throughout. M0 includes M0(i+). **The designation pM0 is not valid; any M0 should be clinical.** If a patient presents with M1 prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is considered Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy. Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided that the studies are carried out within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided that the patient has not received neoadjuvant therapy. Postneoadjuvant therapy is designated with “yc” or “yp” prefix. Of note, no stage group is assigned if there is a complete pathologic response (CR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.

ผนวก 6.2 ECOG Performance Scale*

ECOG Performance Status/Scale	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

*Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-55.

ผนวก 6.3 Arm Mobility Scale

Grade I	Normal mobility
Grade II	Slightly impaired: some stiffness or slightly impaired ROM
Grade II	Moderately impaired: impaired ROM in a few directions
Grade IV	Severely impaired: limited ROM for most directions
Grade V	Unable to move arm

ผนวก 6.4 นิยามแผลผ่าตัดติดเชื้อ (Surgical Site Infection, SSI)

Criteria for Defining a Surgical Site Infection (SSI) ¹

Superficial Incisional SSI

Infection occurs within 30 days after the operation *and* infection involves only skin or subcutaneous tissue of the incision *and* at least *one* of the following:

1. Purulent drainage, with or without laboratory confirmation, from the superficial incision.
2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue from the superficial incision.
3. At least one of the following signs or symptoms of infection: pain or tenderness, localized swelling, redness, or heat *and* superficial incision is deliberately opened by surgeon, *unless* incision is culture-negative.
4. Diagnosis of superficial incisional SSI by the surgeon or attending physician.

Do *not* report the following conditions as SSI:

1. Stitch abscess (minimal inflammation and discharge confined to the points of suture penetration).
2. Infection of an episiotomy or newborn circumcision site.
3. Infected burn wound.
4. Incisional SSI that extends into the fascial and muscle layers (see deep incisional SSI).

Note: Specific criteria are used for identifying infected episiotomy and circumcision sites and burn wounds.

Deep Incisional SSI

Infection occurs within 30 days after the operation if no implant ² is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation *and* infection involves deep soft tissues (e.g., fascial and muscle layers) of the incision *and* at least *one* of the following:

1. Purulent drainage from the deep incision but not from the organ/space component of the surgical site.
2. A deep incision spontaneously dehisces or is deliberately opened by a surgeon when the patient has at least one of the following signs or symptoms: fever (>38°C), localized pain, or tenderness, unless site is culture-negative.
3. An abscess or other evidence of infection involving the deep incision is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination.
4. Diagnosis of a deep incisional SSI by a surgeon or attending physician.

Notes:

1. Report infection that involves both superficial and deep incision sites as deep incisional SSI.
2. Report an organ/space SSI that drains through the incision as a deep incisional SSI.

Organ Space SSI

Infection occurs within 30 days after the operation if no implant ² is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation *and* infection involves any part of the anatomy (e.g., organs or spaces), other than the incision, which was opened or manipulated during an operation *and* at least *one* of the following:

1. Purulent drainage from a drain that is placed through a stab wound ³ into the organ/space.
2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue in the organ/space.
3. An abscess or other evidence of infection involving the organ/space that is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination.
4. Diagnosis of an organ/space SSI by a surgeon or attending physician.

¹ *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:247-80.

² *National Nosocomial Infection Surveillance definition: a nonhuman-derived implantable foreign body (e.g., prosthetic heart valve, nonhuman vascular graft, mechanical heart, or hip prosthesis) that is permanently placed in a patient during surgery.*

³ *If the area around a stab wound becomes infected, it is not an SSI. It is considered a skin or soft tissue infection, depending on its depth.*

ส่วนที่ ๕

ตัวอย่างการนำเสนอ Research Proposal

ศึกษาลุ่มเปรียบเทียบการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้จนสมบูรณ์
 กับการไม่ผ่าตัดเพิ่มในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มีมะเร็ง
 ในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล

(A randomized controlled trial comparing
 completion axillary lymph node dissection
 with no further surgery in early breast cancer
 patients with sentinel lymph node metastasis)

ชื่อผู้วิจัย
 ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

หลักการและเหตุผล

ในมะเร็งเต้านมระยะต้น ที่มารับการผ่าตัดเอาเต้านมออกทั้งเต้า

- การเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ มีประโยชน์น้อย มีโทษมาก
- หากพบมะเร็งในต่อมเซนติเนล – เลาะต่อมน้ำเหลืองออกหมด
- ACOSOG Z0011 ไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองต่อ ถ้ามีมะเร็งในต่อมเซนติเนลไม่เกิน 2 ต่อมน ในผู้ป่วยผ่าตัด BCT
- จะไม่เลาะในผู้ป่วย total mastectomy ได้หรือไม่

หลักการและเหตุผล – คำถามวิจัย



คำถามวิจัย

- ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น จำเป็นหรือไม่ที่จะต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองครบที่รักแร้ ถ้าตรวจพบมะเร็งในเซนติเนลไม่เกิน 2 เม็ด
- มีปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งปรากฏซ้ำ

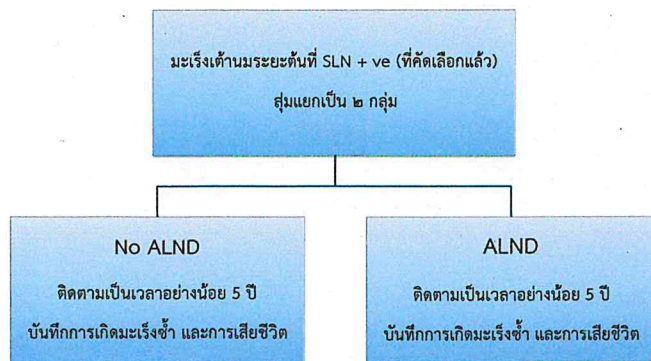
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- เพื่อเปรียบเทียบการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้จนสมบูรณ์ (completion axillary lymph node dissection) เทียบกับการไม่ผ่าตัดเพิ่มเติม (no further surgery) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (early breast cancer, T₁₋₂ N₀ M₀) ที่พบต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 2 ต่อมนที่มีมะเร็งแพร่กระจาย (2 positive sentinel lymph nodes or less) โดยตัววัดผลลัพธ์คือ การปรากฏซ้ำของมะเร็ง (cancer recurrence) การอยู่รอดโดยรวม (overall survival) การอยู่รอดโดยปราศจากโรค (disease-free survival) และภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด (post-operative complications) เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานที่สุดไม่น้อยกว่า 5 ปี

การออกแบบงานวิจัย

- Randomized controlled trial, parallel group
- Block-randomization
- Non-inferiority
- Double blind (patient & evaluator)
- Interim analyses
- DSMB

Flow Chart



การคำนวณ Sample Size

- Non-inferiority design, two equal groups
- ใช้สูตรของ Schoenfeld
- Outcome : disease-free survival
- ใช้ข้อมูล disease-free survival จากรพ รามา
- Hypothesized Hazard Ratio 1.3
- Accrual time 5 yrs
- FU time at least 1 yr (maximum FU time 6 yrs)
- Type I error 0.05; power 0.8
- No loss to FU
- Sample size 1120/group (2240 overall)

เกณฑ์คัดเข้า

- ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศหญิง มีผลตรวจชิ้นเนื้อเป็น invasive breast carcinoma (จะไม่รวม breast sarcoma)
- ไม่เคยป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมมาก่อน
- เป็นโรคมะเร็งเต้านมข้างเดียว ที่จัดระยะทางคลินิกเป็น T₁₋₂ N₀ M₀ ตามระบบ AJCC ปี ค.ศ. 2010 (ให้พิจารณากรณีพิเศษบางกรณีตามหัวข้อที่ 25 ด้วย)
- มีอายุมากกว่า 18 ปีแต่ไม่เกิน 75 ปี
- มีสุขภาพเหมาะสมสำหรับการผ่าตัดภายใต้การให้รายละเอียดความรู้ทุกตัว
- ตัววัด Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status¹ มีค่า 0 หรือ 1
- สามารถให้ความยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครวิจัย (competent to provide informed consent)
- สามารถอ่านและเขียนภาษาไทยได้
- มีต่อน้ำเหลืองเซนติเนลไม่เกิน 2 ต่อมน้ำนมที่พบมะเร็ง (อาจต้องใช้คัดเข้าหลังขอความยินยอมจากอาสาสมัครแล้ว)

เกณฑ์คัดออก

- ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
- ต้องได้รับการรักษาด้วยยาหรือการฉายรังสีก่อนผ่าตัด (neoadjuvant therapy)
- มีภาวะตั้งครรภ์
- ป่วยเป็นโรคมะเร็งอื่น หรือเคยได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีเพื่อรักษาโรคมะเร็งก่อน
- เคยผ่าตัดต่อน้ำเหลืองที่รักแร้มาก่อน
- ไม่พบต่อน้ำเหลืองเซนติเนล หรือ ตรวจไม่พบมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล หรือ พบจำนวนต่อน้ำเหลืองเซนติเนลที่มีมะเร็งมากกว่า 2 ต่อมน้ำ (อาจต้องใช้คัดออกหลังขอความยินยอมจากอาสาสมัครแล้ว)

ขั้นตอนทำวิจัย (๑)

- เตรียมการสุ่มจัดสรรและเตรียมเอกสารที่เกี่ยวข้อง หรือจัดศูนย์จัดสรรการผ่าตัดให้แก่อาสาสมัคร
- แพทย์ผู้ผ่าตัดและแพทย์ผู้เกี่ยวข้องส่งผู้ป่วยให้แพทย์ผู้วิจัยประเมิน
- ขอความยินยอมจากอาสาสมัคร พร้อมตรวจเกณฑ์คัดเข้า-คัดออก
- บันทึกข้อมูลทางคลินิก ทางรังสีวิทยา และข้อมูลอื่นๆ ตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล
- วันที่ผ่าตัดเต้านมอาสาสมัคร ถือเป็นจุดเริ่มต้นติดตามอาสาสมัคร
- เปิดเผยแพร่การจัดสรรกลุ่มอาสาสมัครเพื่อการผ่าตัด

ขั้นตอนทำวิจัย (๒)

- ติดตามอาสาสมัครหลังผ่าตัดและบันทึกข้อมูลหลังผ่าตัดตามกำหนด
- บันทึกข้อมูลการรักษาเสริม (adjuvant therapy)
- บันทึกวันที่วินิจฉัยโรคมะเร็ง วันที่ผ่าตัดต่อน้ำเหลืองเซนติเนล วันที่สุ่มจัดสรรการรักษา วันที่ผ่าตัดเต้านม วันที่ให้และยุติการรักษาเสริม วันที่ปรากฏโรคซ้ำ วันที่เกิดภาวะแทรกซ้อน วันที่ติดตามอาสาสมัครครั้งสุดท้าย และวันที่อาสาสมัครเสียชีวิต
- จัดประชุมผู้วิจัยร่วม อย่างน้อยทุก 1 ปี จนถึงสิ้นสุดการวิจัย
- ทำการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างวิจัย (interim analysis) เมื่อทำการศึกษาค้นคว้า 3 ปีแรก
- สิ้นสุดการศึกษา เมื่อติดตามอาสาสมัครคนแรกครบ 6 ปีเต็ม

การเก็บข้อมูล

- อายุ อาชีพ การศึกษา ประวัติไข้ยา ประวัติมะเร็ง
- ผลชิ้นเนื้อ วิธีตรวจ การจัดระยะทางคลินิก
- วิธีผ่าตัด วิธีตรวจต่อมน้ำเหลือง
- การจัดสรร ผลตรวจ frozen section (ข้อมูลปิดบัง)
- ผลชิ้นเนื้อหลังผ่าตัด ผลตรวจตัวชี้วัด (รายละเอียด) การจัดระยะทางพยาธิ
- ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด
- วันที่วินิจฉัย วันที่ผ่าตัด วันที่เกิดภาวะแทรกซ้อน วันที่ให้การรักษาเสริม วันที่เกิดมะเร็งซ้ำ วันที่ผ่าตัดครั้งต่อมา วันที่เสียชีวิต วันที่ติดตามครั้งสุดท้าย

วิธีวิเคราะห์ข้อมูล

- “Intention to treat”
- เปรียบเทียบ baseline (t-test, rank tests, chi-square)
- Kaplan-Meier estimates
- Log-rank tests
- Cox-proportional hazards regression
- Hazard ratios, 95% CI, Wald tests

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- ลดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองและรักษาที่รักแร้
- ลดการเกิด แขนบวมน้ำเหลือง
- โดยไม่ลดการรอดชีวิตจากมะเร็ง

ประเด็นทางจริยธรรม

- โอกาสเสี่ยงจากการไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ในแง่เกิดมะเร็งซ้ำน่าจะน้อย
- ไม่มีผลกระทบต่อการรอดชีพ
- มีมาตรการติดตามอย่างใกล้ชิดเพื่อค้นหาการกลับเป็นซ้ำของโรค
- หากเกิดโรคปรากฏซ้ำจะให้การรักษาอย่างทันทั่วทั้งที่ และไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่ม
- การรักษาเสริมเป็นไปตามมาตรฐาน (ไม่โดนกระทบ)

ระยะเวลาวิจัย

ขั้นตอน	6 เดือน ถึง 1 ปี	ปีที่ 5 ถึง 6	ปีที่ 6 ถึง 7	ปีที่ 7 ถึง 8
เขียน/แก้ไข โครงการ/แบบฟอร์มผ่าน EC ขออนุมัติ	→			
สหราชอาณาจักร		→		
การวิเคราะห์ระหว่างวิจัย		↔ (ปีที่ 5 ถึง 6)		
ติดตามอาสาสมัคร เป็นทางการ			→	
เขียนรายงานเพื่อตีพิมพ์ ฉบับแรก				→

งบประมาณ

เก็บบันทึกข้อมูล (2,500)

- ข้อมูลชุดแรก
 - ข้อมูลติดตาม
- ลงข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (2,500)
- จัดพิมพ์และส่งเอกสาร (2,500)
- พิมพ์แบบฟอร์มบันทึกข้อมูล
 - ซองจัดสรรวิธีผ่าตัด
 - จัดส่งแบบฟอร์มและซองจัดสรร
- ประชุมผู้วิจัย (24)
- ค่าเดินทาง ค่าที่พัก ค่าอาหาร
 - ค่าเอกสาร ค่าวิทยากร

ติดต่ออาสาสมัคร (2,500)

- ค่าโทรศัพท์
 - ค่าส่งจดหมาย
 - สำนวนสถาบัน
 - ค่าเดินทาง
 - ค่าตอบแทนผู้สำรวจ
- การตรวจทางพยาธิวิทยา
- ค่าตรวจ ER/PR/HER2/Ki67
- ตอบแทนคณะกรรมการ DSMB
- ประชุมสำรวจข้อมูล
- ตอบแทนนักสถิติหลักของโครงการ
- วิเคราะห์ข้อมูลตามกำหนด
 - ฯลฯ

รวม 16,889,000 บาท



Research Support and Consultant Unit
Department of Surgery
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital
Mahidol University
Phone: 02-2011315